

10/221684



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

REC'D 04 NOV 2003

WIPO

PCT

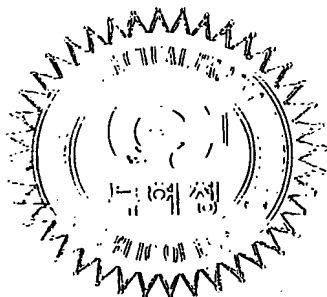
출원번호 : 10-2002-0063414  
Application Number

출원년월일 : 2002년 10월 17일  
Date of Application

출원인 : (주) 디지털바이오텍 외 1명  
Applicant(s) DIGITALBIOTECH CO., LTD., et al.

**PRIORITY  
DOCUMENT**

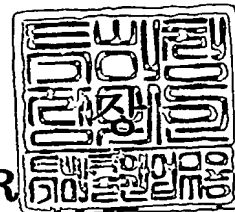
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



2003 년 10 월 17 일

특 허 청

COMMISSIONER



## 【서지사항】

**【서류명】** 특허출원서  
**【권리구분】** 특허  
**【수신처】** 특허청장  
**【제출일자】** 2002.10.17  
**【발명의 명칭】** 신규 엔-하이드록시 티오우레아, 우레아 및 아미드계 화합물 및 이를 함유하는 약제학적 조성물  
**【발명의 영문명칭】** Novel N-hydroxy thiourea, urea and amide compounds and the pharmaceutical compositions containing the same  
**【출원인】**  
**【명칭】** 주식회사 디지털바이오텍  
**【출원인코드】** 1-2000-029482-9  
**【출원인】**  
**【성명】** 이지우  
**【출원인코드】** 4-1995-114553-0  
**【대리인】**  
**【성명】** 신동인  
**【대리인코드】** 9-2000-000156-1  
**【포괄위임등록번호】** 2002-038612-4  
**【포괄위임등록번호】** 2002-037533-3  
**【발명자】**  
**【성명】** 이지우  
**【출원인코드】** 4-1995-114553-0  
**【심사청구】** 청구  
**【취지】** 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인 신동인 (인)  
**【수수료】**  
**【기본출원료】** 20 면 29,000 원  
**【가산출원료】** 68 면 68,000 원  
**【우선권주장료】** 0 건 0 원  
**【심사청구료】** 15 항 589,000 원

1 063414

출력 일자: 2003/10/25

|           |   |
|-----------|---|
| 【합계】      | 686,000 원   |
| 【감면사유】    | 중소기업  |
| 【감면후 수수료】 | 343,000 원   |
| 【첨부서류】    | 1. 요약서·명세서(도면)_1통 2. 중소기업기본법시행령 제2조에 의<br>한 중소기업에 해당함을 증명하는 서류_1통 |

## 【요약서】

## 【요약】

본 발명은 바닐로이드 수용체-1(Vanilloid Receptor-1; VR1)에 대한 길항제로서 신규한 N-하이드록시 티오우레아, 우레아 및 아미드계 (N-hydroxy thiourea, urea and amide) 유도체 화합물 및 이를 함유하는 약학조성물에 관한 것으로서, 통증(급성통증, 만성통증, 염증성통증, 신경병적 통증, 수술후 통증, 편두통, 관절통), 신경병증(신경손상, 당뇨병성 신경병, 신경변성 질환, 신경성 피부질환), 뇌졸중, 방광과민성, 과민성 장증후군, 천식과 만성폐색성 폐질환 등 호흡기 이상, 피부, 눈, 점막의 자극, 소양증, 발열, 위-십이지장궤양, 염증성 장 질환 및 염증성 질환 등의 예방 및 치료를 위한 약학적 조성물을 제공한다.

## 【대표도】

도 1

## 【색인어】

바닐로이드 수용체-1, 길항제, 통증, 신경병증, 약학조성물

## 【명세서】

## 【발명의 명칭】

신규 엔-하이드록시 티오우레아, 우레아 및 아미드계 화합물 및 이를 함유하는 약제학적 조성물{Novel N-hydroxy thiourea, urea and amide compounds and the pharmaceutical compositions containing the same}

## 【도면의 간단한 설명】

도 1 은 선행 특허인 티오우레아계 화합물(JYL-827, JYL-1433)과 본원의 N-하이드록시 티오우레아계 화합물 35(SU-66) 및 화합물 37(SU-154)의 초산유도 라이팅 진통효과를 비교한 도이다.

## 【발명의 상세한 설명】

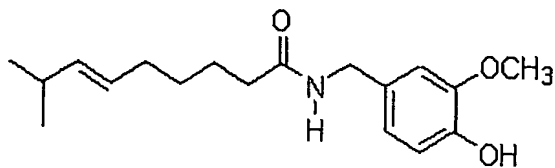
## 【발명의 목적】

## 【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- 2> 본 발명은 바닐로이드 수용체의 강력한 길항제로서 사용하는 N-하이드록시 티오우레아, 우레아 및 아미드계 유도체 및 이를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- 3> 고추는 향신료로서 뿐만 아니라 전통의약으로서 위장질환, 특히 국소적응으로서 통증, 염증의 치료제로 오랫동안 사용되어 왔으며(Szallasi and Blumberg, *Pharm. Rev.* 51, pp159-211, 1999), 고추의 주된 신미성분인 하기 화학식 1의 캡사이신(capsaicin; 8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide)은 아주 다양한 생리활성을 나타내는데 심혈관계, 호흡계에

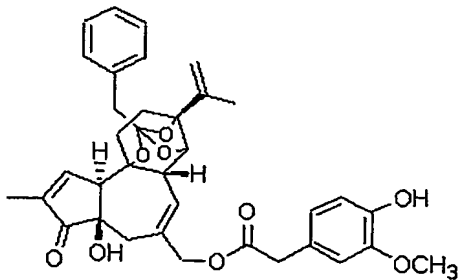
강력한 자극성을 나타낼 뿐만 아니라 국소적용시 통증과 자극성을 유발한다. 그러나 캡사이신은 이러한 통증유발 후에 탈감작(desensitization)을 유도해 캡사이신 자체뿐만 아니라 다른 유해자극에 대해서도 통증을 느끼지 못하게 하는데, 이러한 특성을 활용해 캡사이신, 올바닐, 누바닐, DA-5018, SDZ-249482, 하기 화학식 2의 레시니페라톡신(resiniferatoxin) 등의 유사체가 진통제, 요실금 치료제 또는 피부질환 치료제로 사용되고 있거나 개발중에 있다 (Wriggleworth and Walpole, *Drugs of the Future*, 23, pp531-538, 1998).

<4> 【화학식 1】



캡사이신

<5> 【화학식 2】



레시니페라톡신

> 기계적, 열적, 화학적 유해자극에 대한 전도는 주로 가는 무수신경(C-섬유)과 얇은 유수신경(Aδ-섬유)의 일차 구심성 신경섬유가 담당하는데 캡사이신과 바닐로이드(vanilloid)로 통

칭되는 그 유사체의 주된 작용점도 바로 이들 유해감각을 전달하는 신경섬유에 존재한다. 캡사이신은 이들 신경에 존재하는 수용체에 작용해 칼슘, 나트륨 등의 일가 내지 이가 양이온을 강력하게 유입시킴으로서 초기에 강력한 자극을 일으킨 다음 신경기능을 차단함으로서 강력한 진통효과를 발휘한다(Wood et al., *J. Neurosci.*, 8, pp3208-3220, 1988).

<7> 바닐로이드 수용체는(VR-1) 캡사이신 및 레시니페라톡신과 같은 자극성 화합물을 인식하는 신경막상의 수용체로서 칼슘( $\text{Ca}^{2+}$ ) 등의 양이온에 선택적인 이온채널로 알려져 있으며, 최근에야 클로닝되어 그 존재가 확실해졌는데(Caterina et al., *Nature*, 389, pp816-824, 1997), 이 수용체는 캡사이신류(바닐로이드) 뿐만 아니라 프로톤, 열자극 등 다양한 유해자극도 전도함이 밝혀졌다(Tominaga et al., *Neuron*, 21, pp531-543, 1998). 이러한 작용으로 보아 바닐로이드 수용체는 다양한 유해자극에 대한 통합적 조절자로서의 역할을 가져 통증 및 유해자극 전달에 핵심적인 기능을 수행할 것으로 판단되며, 최근에는 바닐로이드 수용체의 유전자가 제거된 녹아웃 마우스가 제조되었는데(Caterina et al., *Science*, 288, pp306-313, 2000 : Davis et al., *Nature*, 405, pp183-187, 2000), 일반행동에 있어선 정상 마우스와 차이가 없고 열자극, 열성 통각과민에 대해선 그 반응이 현저히 감약된 것으로 나타나 유해감각 전달에서의 이 수용체의 중요성을 재확인시켜 주었다. 그런데 캡사이신같은 외인성 리간드가 아닌 실제 바닐로이드 수용체에서 유해자극 전달에 관여하는 내인성 리간드는 프로톤 외에는 잘 알려지지 않았는데, 본 연구진의 결과 등에 의하면 12-하이드로프로록시아이코사테트라노익산(12-HPETE)으로 대표되는 류코트라이엔(leucotriene)류 대사체(Hwang et al., *PNAS*, 11, pp6155-6160, 2000)와 아난다마이드(anandamide) 등의 아라키도산 유도체(Zygmunt et al., *Trends in Pharmacol. Sci.* 21, pp43-44, 2000)가 이 수용체에 대한 유력한 내인성 리간드로서 작용하고 프로톤은 직접적인 리간드이기 보다는 수용체 활성화 항진작용을 지닌 보조인자로 판단된다.

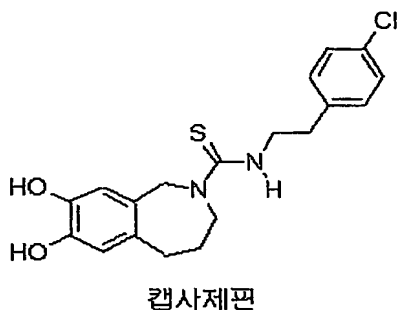
<8> 이와 같이 캡사이신 반응성 감각신경세포 및 그 세포에 존재하는 바닐로이드 수용체는 전신에 분포해 통증, 유해자극 전달에서의 기본적인 기능 외에도, 신경성 염증의 발현에도 역시 중요한자로 작용해서 천식, 과민성 방광질환, 과민성 대장증상, 피부질환의 병인과 밀접한 관련성을 지니고 최근에는 신경변성 질환과의 상관성도 제시되고 있다(WO 99/00125). 최근에는 위장관 손상에서 캡사이신에 반응성을 나타내는 구심성 감각신경의 역할이 특히 주목받고 있는데, 구심성 신경은 CGRP(calcitonin gene-related peptide) 등의 말초 신경펩티드를 유리해 위장 미세혈류를 개선하고 위손상에 대한 방어작용을 나타낼 뿐만 아니라 교감신경계를 자극해 위장손상을 유발하는 이중적 성격을 발휘할 가능성도 제시되었다(Ren et al., *Dig. Dis. Sci.*, 45, pp830-836, 2000). 바닐로이드 수용체 길항제는 이와 같이 다양한 기능을 수행하는 바닐로이드 수용체를 차단함으로써 상기의 다양한 질환군에 대해 예방 또는 치료 목적으로 사용될 수 있는 가능성이 매우 높다고 판단된다.

<9> 바닐로이드 수용체의 길항제 진통기전을 살펴보면, 아난다아마이드 또는 HETE 등의 내인성 통증유발물질이 수용체 결합으로 신경세포에 양이온이 유입되어 통증전달이 진행되며, 길항제는 통증유발물질과 수용체에 결합하는 것을 경쟁적으로 억제하므로, 효현제(agonist)에서 발견되는 초기 자극성의 부작용이 없는 진통제로서 사용될 수 있는 장점을 가지고 있다.

10> 이러한 바닐로이드 수용체 길항제(antagonist)로는 하기 화학식 3의 캡사제핀(capsazepine), 캡사조케인(capsazocaine)과 루테니움복합제(ruthenium complex)가 현재까지 알려져 있으나, 캡사조케인의 경우 수용체 수준에서의 길항효과가 보고되지 않았고, 염색제로 알려진 루테니움 레드(ruthenium red)인 경우, 비경쟁적(noncompetitive) 길항제로 알려졌다. 그러므로 진정한 수용체 경쟁적(competitive) 길항제는 캡사제핀(capsazepine)뿐으로 진통제 개발 대상으로 많은 관심과 요구가 있어 왔다.



## &lt;11&gt; 【화학식 3】



<12> 본 발명자들은 이러한 이론적 배경에 근거하여 연구를 거듭한 결과, 바닐로이드 수용체의 활성을 억제하는 강력한 길항제로 사용할 수 있는 신규한 N-(4-술포닐아미도)벤질 티오우레아계 및 (4-술포닐아미도)페닐 아세트아미드계 유도체 화합물을 합성하게 되어 본 발명을 완성하였다.

<13> 본 발명자가 개발한 선행 특허의 티오우레아계 화합물(한국특허출원 제 2001-0050092호, 제 2001-0050093호)로부터 이들 화합물이 갖고 있는 높은 지용성을 낮추고, 진통활성을 증가할 목적으로 질소원자 위에 수산기(OH)가 부가된 N-히드록시티오우레아(N-hydroxythiourea), N-히드록시우레아(N-hydroxyurea), N-히드록시아미드(N-hydroxyamide) 유도체를 합성하여 용해도 및 진통활성이 우수한 약물로 개발하여 이를 출원하고자 한다.

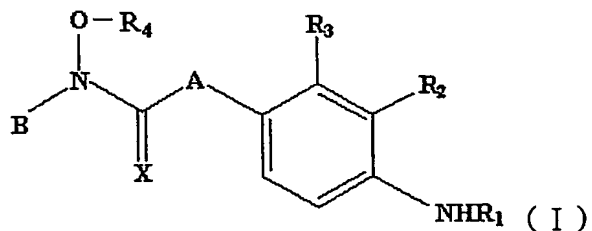
## 【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- 14> 본 발명의 목적은 강력한 바닐로이드 수용체 길항제로서 유용한 N-하이드록시 티오우레아, 우레아 및 아마이드계 유도체 및 이를 함유하는 약학적 조성물을 제공하고자 하는 것이다.

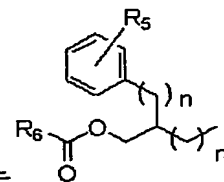
## 【발명의 구성 및 작용】

- 15> 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 강력한 바닐로이드 수용체 길항제로서 유용한 하기 일반식 (I)로 표기되는 화합물, 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 이성질체를 제공한다.

## 16&gt; 【화학식 4】



- 17> 상기의 식에서,
- 18> X는 황원자 또는 산소원자이며;
- 19> A는 아미노메틸렌기 또는 메틸렌기이며,
- 20>

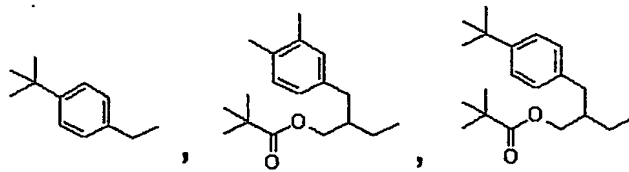


B는 4-*tert*-부틸벤질, 3,4-디메틸페닐프로필, 올레일기 또는 (I-1) (식

중 m은 0 또는 1, n은 1 또는 2)이고,

- 21>  $R_1$ 은 할로젠으로 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 5의 저급 알킬설폰, 아릴설폰 또는 탄소수 1 내지 5의 저급 알킬카보닐기이며;
- 22>  $R_2$ 은 수소원자, 메톡시기 또는 할로젠기이며;
- 23>  $R_3$ 는 수소원자; 메톡시기 또는 할로젠기이며;
- 24>  $R_4$ 는 수소원자 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬기이며;
- 25>  $R_5$ 는 수소원자, 탄소수 1 내지 5의 저급 알킬기이며;
- 26>  $R_6$ 는 탄소수 1 내지 5의 저급알킬기 또는 페닐기이다.
- 27> 본 발명은 또한, 상기 화학식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 유효성분으로 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

- 28> 상기 일반식 (I)에서,  $R_1$ 은 메틸술폰닐기이고,  $R_2$ 는 수소원자, 메톡시기 또는 할로젠기이고,  $R_3$ 는 수소원자, 할로젠기이고,  $R_4$ 는 수소원자이고, X는 황원자 또는 산소원자이고, A는



아미노메틸렌기이고, B는

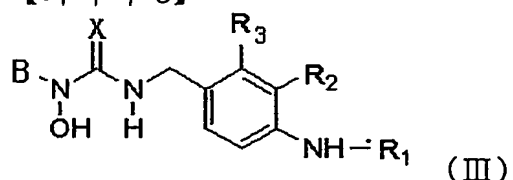
인 제 1군의 화합물군으

로서, 하기 일반식 (III)으로 표기되는 화합물 또는 그 이성질체를 포함하며, 바람직하게는

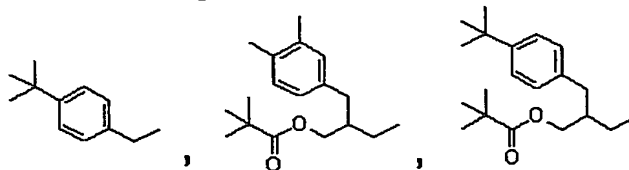
- 29> N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아,
- 30> N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[3-메톡시-4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아,
- 31> N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[3-플루오로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아,
- 32> N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[3-클로로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아,
- 33> N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰닐아미노)-3-니트로벤질]티오우레아,

- <34> N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[2-플루오로-4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아,
- <35> N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[2-클로로-4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아,
- <36> N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아,
- <37> N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[3-메톡시-4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아,
- <38> N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[3-플루오로-4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아,
- <39> N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[2-플루오로-4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아,
- <40> N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[2-클로로-4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아,
- <41> N-[2-(4-*tert*-부틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아,
- <42> N-[2-(4-*tert*-부틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[3-플루오로-4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아를 포함한다.

<43> 【화학식 5】

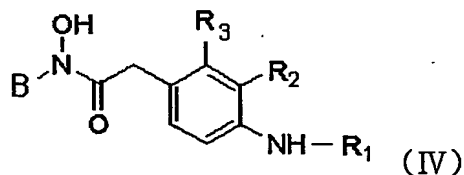


- <44> 상기 일반식 (I)에서,  $R_1$ 은 메틸술포닐기이고,  $R_2$ 는 수소원자, 메톡시기 또는 할로젠기이고,  $R_3$ 는 수소원자 또는 할로젠기이고,  $R_4$ 는 수소원자이고, X는 산소원자이고, Y는 질소원자



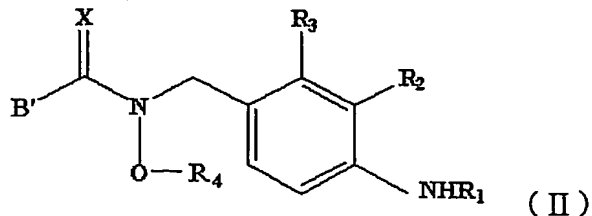
- 이고, A는 메틸렌기이고, B는 인 제 2군의 화합물군으로서, 하기 일반식 (IV)로 표기되는 화합물 또는 그 이성질체를 포함하며, 바람직하게는 N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-[4-(메틸술포닐아미노)페닐]아세트아미드를 포함한다.

<45> 【화학식 6】



- <46> 또한, 본 발명은 강력한 바닐로이드 수용체 길항제로서 유용한 하기 일반식 (II)로 표기되는 화합물, 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그 이성질체를 제공한다.

<47> 【화학식 7】

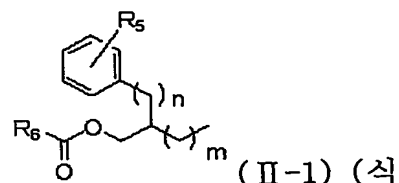


- <48> 상기의 식에서,

19> X는 황원자 또는 산소원자이며;

50> B'는 상기에서 정의된 B 또는 B로 치환된 2급 아민기이며;

51>



B는 4-*tert*-부틸벤질, 3,4-디메틸페닐프로필, 올레일기 또는

중 m은 0 또는 1, n은 1 또는 2)이고,

52> R<sub>1</sub>은 할로젠으로 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 5의 저급알킬설폰, 아릴설폰 또는 탄소수 1 내지 5의 저급알킬카보닐기이며;

53> R<sub>2</sub>은 수소원자, 메톡시기 또는 할로젠기이며;

54> R<sub>3</sub>는 수소원자, 메톡시기 또는 할로젠기이며;

55> R<sub>4</sub>는 수소원자 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬기이며;

56> R<sub>5</sub>는 수소원자, 탄소수 1 내지 5의 저급알킬기이며;

57> R<sub>6</sub>는 탄소수 1 내지 5의 저급알킬기 또는 페닐기이다.

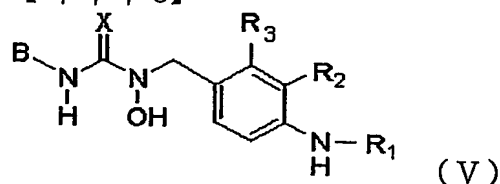
58> 본 발명은 또한, 상기 화학식 (II)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 유효성분으로 포함하는 약학조성물을 제공한다.

59> 상기 화학식 (II)에서, B'는 상기에서 정의된 B로 치환된 2급 아민기이고, R<sub>1</sub>은 메틸술포닐기이고, R<sub>2</sub>는 수소원자 또는 할로젠기이고, R<sub>3</sub>는 수소원자이고, R<sub>4</sub>는 수소원자이고, X는 황원자 또는 산소원자인 제 3군의 화합물군으로서, 하기 일반식 (V)로 표기되는 화합물 또는 그 이성질체를 포함하며, 바람직하게는

60> N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[4-(메틸술포닐아미노)벤질]티오우레아,

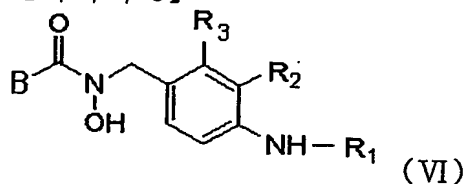
- 61> N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아,
- 62> N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질]우레아,
- 63> N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[3-플로로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아를 포함한다.

## 64&gt; 【화학식 8】



- 65> 상기 일반식 (II)에서, B'는 상기에서 정의된 B 치환기이고, R<sub>1</sub>은 메틸술폰닐기이고, R<sub>2</sub>는 수소원자, 메톡시기 또는 할로젠기이고, R<sub>3</sub>는 수소원자, 할로젠기이고, R<sub>4</sub>는 수소원자이고, X는 산소원자인 제 4군의 화합물군으로서, 하기 일반식 (VI)으로 표기되는 화합물 또는 그 이성질체를 포함하며, 바람직하게는 N-히드록시-N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질]-2-(4-*tert*-부틸페닐)아세트아미드를 포함한다.

## 66&gt; 【화학식 9】



67> 상기 일반식 (I) 또는 일반식 (II)로 표시되는 본 발명의 화합물들은 당해 기술분야에서 통상적인 방법에 따라 약학적으로 허용가능한 염 및 용매화물로 제조될 수 있다. 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산 (free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수혼화성 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조한다. 동몰량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올 (예, 글리콜 모노메틸에테르)을 가열하고 이어서 상기 혼합물을 증발시켜서 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다.

68> 이 때, 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고 유기산으로는 메탄술폰산, *p*-톨루엔술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말레인산(maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만데르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산 (lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 하이드로 아이오딕산 등을 사용할 수 있다.

39> 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속염은, 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리토 금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로서는 특히 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하며, 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속염을 적당한 은염 (예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

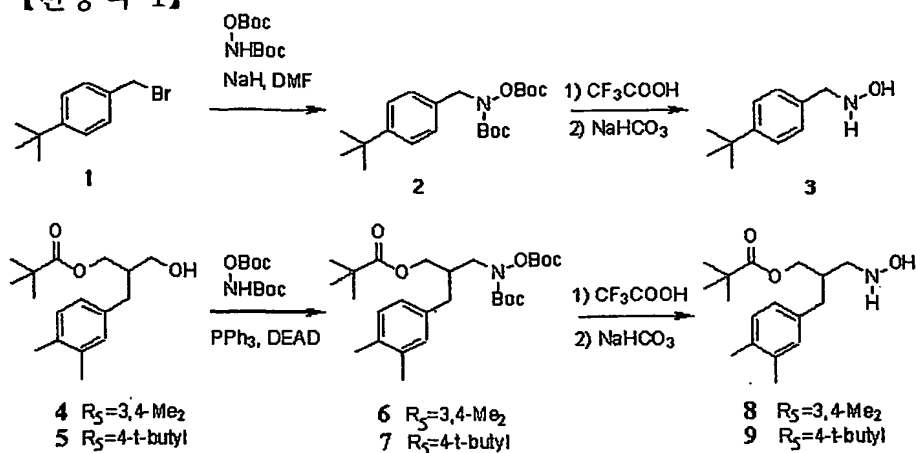


<70>      상기의 일반식 (I) 또는 일반식 (II)의 약학적으로 허용가능한 염은, 달리 지시되지 않는 한, 일반식 (I) 또는 일반식 (II)의 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성기의 염을 포함한다. 예를 들면, 약학적으로 허용가능한 염으로는 히드록시기의 나트륨, 칼슘 및 칼륨 염이 포함되며, 아미노기의 기타 약학적으로 허용가능한 염으로는 하이드로브로마이드, 황산염, 수소 황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이트, 메탄설포네이트(메실레이트) 및 *p*-톨루엔설포네이트(토실레이트) 염이 있으며, 당업계에서 알려진 염의 제조방법이나 제조과정을 통하여 제조될 수 있다.

<71>      또한, 상기의 일반식 (I) 또는 일반식 (II)의 화합물은 비대칭 중심을 가지므로 상이한 거울상 이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 일반식 (I) 또는 일반식 (II)의 화합물의 모든 광학 이성질체 및 R 또는 S형 입체 이성질체 및 이들의 혼합물도 본 발명의 범주내에 포함되는 것으로 한다. 본 발명은 라세미체, 하나 이상의 거울상 이성질체 형태, 하나 이상의 부분 입체 이성질체 형태 또는 이들의 혼합물의 용도를 포함하며, 당업계에서 알려진 이성질체의 분리 방법이나 제조과정을 포함한다.

<72>      본 발명의 다른 목적은 상기 일반식 (I) 또는 (II) 화합물의 제조방법을 제공하는 것으로, 하기의 반응식들에 도시된 방법에 의해 화학적으로 합성될 수 있지만, 이들 예로만 한정되는 것은 아니다. 하기의 반응식들은 본 발명의 대표적인 화합물들의 제조방법을 제조 단계별로 나타내는 것으로 다른 화합물들은 당업자들에 의해 숙지된 시약 및 출발물질의 적당한 변화에 의해 제조될 수 있다.

## &lt;73&gt; 【반응식 1】

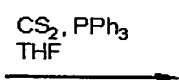


<74> 상기 반응식 1에서와 같이, 4-*tert*-부틸벤질 브로마이드를 *tert*-부틸-N-(*tert*-부톡시카보닐옥시)카바메이트와 염기조건하에 반응하여 화합물 2를 제조하고, 화합물 2를 산 조건하에 Boc(*tert*-부톡시카보닐)기를 제거하여 히드록실아민 화합물 3을 제조하고, 화합물 4 또는 5를 미쭈노부(Mitsunobu)을 이용하여 *tert*-부틸-N-(*tert*-부톡시카보닐옥시)카바메이트와 축합하여 화합물 6 및 7을 합성할 수 있다. 상기 조건으로 히드록실아민 화합물 8 및 9를 각각 제조할 수 있다.

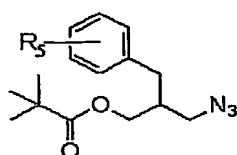
## 75&gt; 【반응식 2】



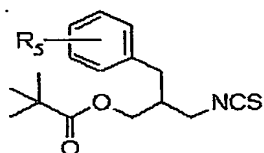
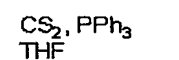
- 10  $R_2=H$   $R_3=H$   
 11  $R_2=OCH_3$   $R_3=H$   
 12  $R_2=F$   $R_3=H$   
 13  $R_2=Cl$   $R_3=H$   
 14  $R_2=NO_2$   $R_3=H$   
 15  $R_2=H$   $R_3=F$   
 16  $R_2=H$   $R_3=Cl$



- 17  $R_2=H$   $R_3=H$   
 18  $R_2=OCH_3$   $R_3=H$   
 19  $R_2=F$   $R_3=H$   
 20  $R_2=Cl$   $R_3=H$   
 21  $R_2=NO_2$   $R_3=H$   
 22  $R_2=H$   $R_3=F$   
 23  $R_2=H$   $R_3=Cl$



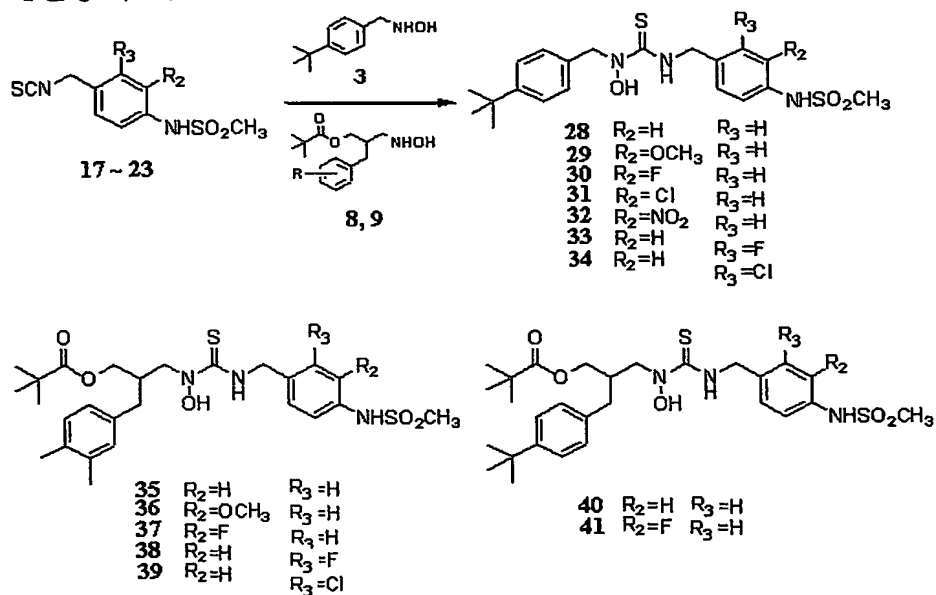
- 24  $R_5=3,4-Me_2$   
 25  $R_5=4-t-Butyl$



- 26  $R_5=3,4-Me_2$   
 27  $R_5=4-t-Butyl$

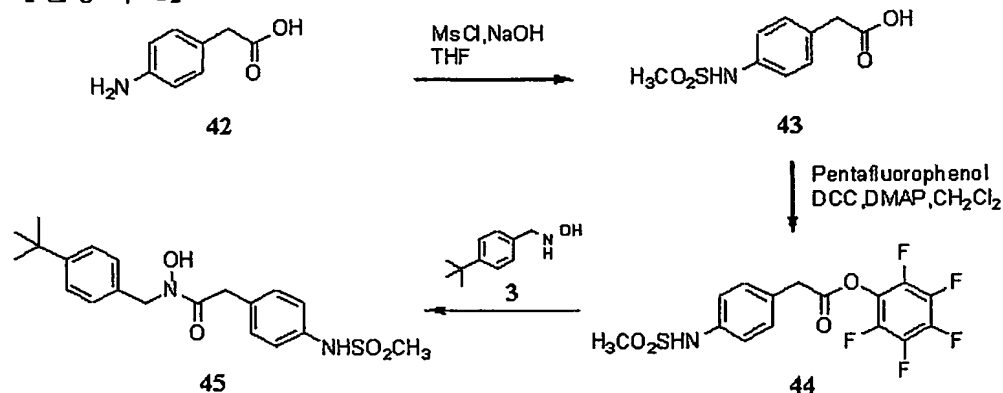
<76>      상기 반응식 2에서와 같이, 한국특허출원 제2001-0050092호 및 제2001-50093호에서 보고된 아지드 화합물 10 내지 16 및 24 내지 25로부터 트리페닐포스핀(triphenylphosphine)과 이황화탄소(carbon disulfide,  $CS_2$ )를 이용하여 각각의 이소티오시아네이트(isothiocyanate) 화합물 17 내지 23 및 26 내지 27을 제조할 수 있다.

## &lt;77&gt; 【반응식 3】



<78> 상기 반응식 3에서와 같이, 반응식 2에서 합성된 이소티오시아네이트 화합물 17 내지 23을 히드록실아민 3, 화합물 8 또는 9와 축합하여, 4-메틸술폰닐아미노벤질(methylsulfonylaminobenzyl)기를 갖는 N-히드록시 티오우레아(hydroxy thiourea)계 화합물 28 내지 41을 제조할 수 있다.

## &lt;79&gt; 【반응식 4】

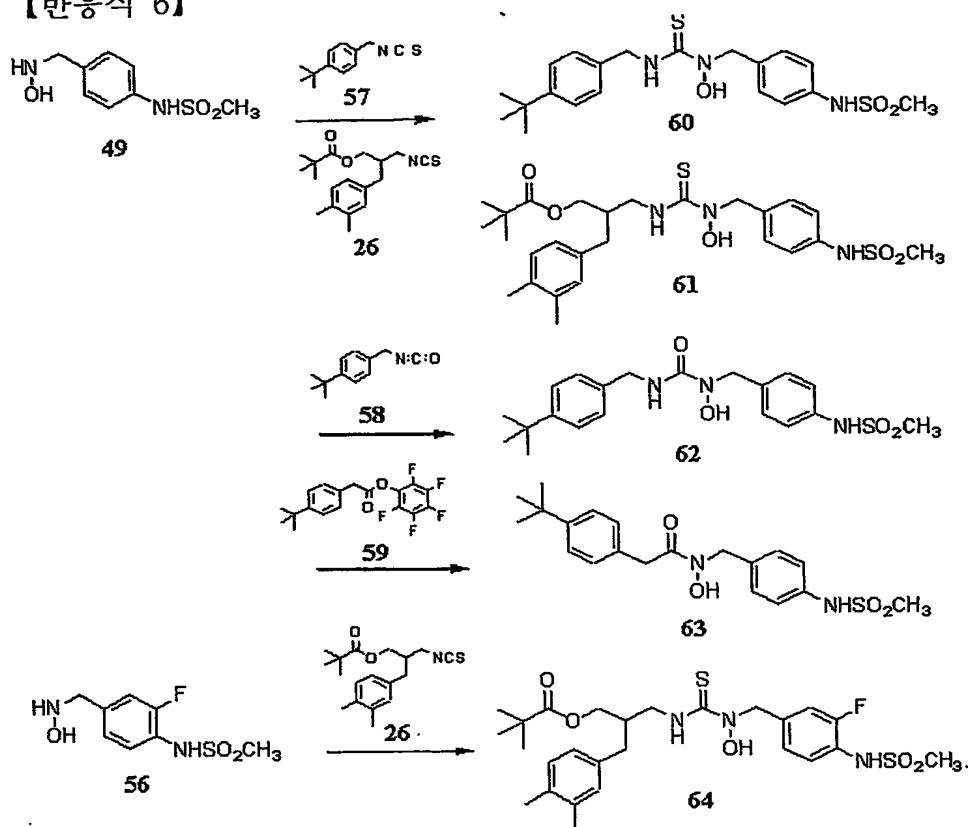


&lt;81&gt; 【반응식 5】



- <82>      상기 반응식 5에서와 같이, 4-니트로벤질 브로마이드를 출발물질로 하여 *tert*-부틸-N-(*tert*-부톡시카보닐옥시)카바메이트와 염기조건 하에 반응하여 화합물 47을 제조할 수 있으며, 이로부터 니트로기를 환원한 후 메실레이션하여 화합물 48의 제조가 가능하고, 산 조건하에 Boc 보호기를 제거한 후 중조로부터 히드록실아민 화합물 49를 제조할 수 있다.
- <83>      화합물 49의 3-플루오로 유도체 합성은 화합물 50인 2-플루오로-4-메틸아닐린으로부터 출발하여, 화합물 50의 아민기를 카보벤족시기(Cbz, carbobenzoxy)로 보호한 후, 메틸기를 브롬화하여 화합물 52를 제조할 수 있으며, 이 화합물을 *tert*-부틸-N-(*tert*-부톡시카보닐옥시)카바메이트와 염기조건하에 반응하여 화합물 53을 제조할 수 있으며, 화합물 53의 Cbz기를 촉매 환원 조건하에 제거한 후, 메탄설폰기를 축합하여 화합물 55의 제조가 가능하며, 최종적으로 Boc기를 산 조건하에 제거하여 히드록실아민 화합물 56을 제조할 수 있다.

## 34&gt; 【반응식 6】



<85> 상기 반응식 6에서와 같이, 히드록실아민 화합물 49를 이소티오시아네이트 57, 화합물 26과 반응하여 N-히드록시티오우레아 화합물 60 및 61을 제조할 수 있고, 이소시아네이트 58과 반응하여 N-히드록시우레아 화합물 70을 제조할 수 있고, 펜타플루오로에스테르 59와 반응하여 화합물 63을 합성하며, 또한 3-F가 붙은 히드록실아민 화합물 56도 이소티오시아네이트 26과 축합하여 N-글렘히드록시티오우레아(glemhydroxythiourea) 화합물 64를 제조할 수 있다.

<86> 본 발명의 또 다른 목적은 활성성분으로써 통증을 완화시키는데 유효 활성 성분으로 한 상기 일반식 (I) 또는 일반식 (II) 화합물과 약제학적으로 허용 가능한 담체, 보조제 또는 희석액과 함께 함유하는 바닐로이드 수용체의 길항 활성을 갖는 약학 조성물을 제공하는 것이다.

- <87>      상기의 통증은 통증, 통증, 급성 통증, 만성 통증, 신경병적 통증, 수술후 통증, 편두통, 관절통, 신경병증, 신경손상, 당뇨병성 신경병, 신경변성 질환, 신경성 피부질환, 뇌졸중, 방광과민증, 과민성 장증후군, 천식과 만성폐색성 폐질환 등 호흡기 이상, 피부, 눈, 점막의 자극, 발열, 위-십이지장궤양, 염증성 장 질환 또는 이들 염증성 질환 및 급박성 요실금 질환을 포함한다.
- <88>      또한, 본 발명은 상기 일반식 (I) 또는 일반식 (II) 화합물을 유효성분으로 하고, 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 소염 및 진통의 예방 및 치료용 조성물을 제공한다.
- <89>      마찬가지로, 본 발명은 상기 일반식 (I) 또는 일반식 (II) 화합물을 유효성분으로 하고, 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 급박성 요실금 질환의 예방 및 치료용 조성물을 제공한다.
- <90>      본 발명의 소염, 진통 또는 요실금용 조성물은, 조성물 총 중량에 대하여 상기 일반식 (I) 또는 일반식 (II) 화합물을 0.5 ~ 50 중량 %로 포함한다.
- <91>      본 발명의 일반식 (I) 또는 일반식 (II) 화합물과 함께 사용할 수 있는 약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제 또는 희석액으로 예를 들면, 본 발명의 화합물은 주사 용액의 제조에 통상적으로 사용되는 오일, 프로필렌글리콜 또는 다른 용매에 용해시킬 수 있다. 적당한 담체로는 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 생리식염수, 폴리에틸렌글리콜, 에탄올, 식물성 오일 및 이소프로필미리스테이트 등이 있다. 국소 적용을 위해서는 본 발명의 화합물을 연고나 크림으로 제형화할 수 있다.
- <92>      이하, 제형방법 및 부형제를 설명하지만, 이들 예로만 한정되는 것은 아니다.



- <93> 본 발명의 화합물의 약학적 투여 형태는 이들의 약학적 허용가능한 염의 형태로도 사용될 수 있고, 또한 단독으로 또는 타 약학적 활성 화합물과 결합뿐만 아니라 적당한 집합으로 사용될 수 있다.
- <94> 본 발명의 화합물은 일반적인 식염수, 5% 텍스트로스와 같은 수용성 용매 또는 식물성 오일, 합성 지방산 글리세라이드, 고급 지방산 에스테르 또는 프로필렌글리콜과 같은 비수용성 용매에 화합물을 용해시키거나, 현탁시키거나 또는 유화시켜 주사제로 제형화될 수 있다. 본 발명의 제형은 용해제, 등장화제(isotonic agents), 현탁화제, 유화제, 안정화제 및 방부제와 같은 종래의 첨가제를 포함할 수 있다.
- <95> 본 발명의 화합물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 화합물은 1일 0.0001~100mg/kg으로, 바람직하게는 0.001~100mg/kg으로 투여하는 것이 좋다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수 있다. 조성물에서 본 발명의 화합물은 전체 조성물 총 중량에 대하여 0.0001 ~ 10 중량%, 바람직하게는 0.001 ~ 1 중량%의 양으로 존재하여야 한다.
- <96> 본 발명의 약학 조성물은 쥐, 마우스, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 (intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.
- <97> 이하 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다.
- <98> 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

99> 실시예 1. *tert*-부틸 N-[(*tert*-부톡시카보닐)옥시]-N-(4-*tert*-부틸벤질)카바메이트 화합물(2)

### 제조

100> 0°C DMF 20ml에 용해된 화합물인 *tert*-부틸-N-(*tert*-부톡시카보닐옥시)카바메이트 5g(21.4 mmol)에 수소화나트륨(NaH, Sodium hydride) 12.8g(60%, 32.1mmol)을 넣어서 실온에서 30분동안 용해시키고, 반응혼합물은 4-*t*-부틸벤질브로마이드 7.3g(32.1mmol)과 같이 처리하여 실온에서 18시간동안 교반한다. 물로 희석하고, 수회 에틸아세테이트로 추출한 후, 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시키고 감압농축하며, 잔사물은 컬럼크로마토그래피(전개용매: 헥산/에틸아세테이트=1:10)로 분리하여 무색의 오일인 *tert*-부틸 N-[(*tert*-부톡시카보닐)옥시]-N-(4-*tert*-부틸벤질)카바메이트 화합물 7.72g(수율 95%)을 얻었다.

101> <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.35 (dt, 2 H, *J* = 2.2, 8.5 Hz, Ar), 7.26 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, Ar), 4.72 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.49 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.44 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.30 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

102> 실시예 2. N-[4-*tert*-부틸벤질]히드록실아민 화합물(3) 제조

103> 염화메틸렌 100ml에 용해된 상기 실시예 1의 *tert*-부틸 N-[(*tert*-부톡시카보닐)옥시]-N-(4-*tert*-부틸벤질)카바메이트 화합물 7.6(20mmol)을 0°C에서 삼불화아세트산(trifluoroacetic acid) 20ml에 천천히 적가하여 실온에서 50분간 저어준다. 20°C 이하에서 감압농축하여 용매를 제거하고, 잔사물은 포화된 탄산수소나트륨과 디에틸 에스

테르 용액으로 분획하였고, 수회에 걸쳐 디에틸 에스테르 용액으로 수층을 추출하였다. 유기층을 물, 생리식염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조한 후, 감압농축하였으며, 연노랑색의 오일인 N-[4-*tert*-부틸벤질]히드록실아민 화합물 3.58g(수율 100%)을 수득하였다.

104>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.39 (d, 2 H,  $J = 8.0$  Hz, Ar), 7.27 (d, 2 H,  $J = 8.0$  Hz, Ar), 4.22 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.27 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

105> 실시예 3. *tert*-부틸 N-[(*tert*-부톡시카보닐)옥시]-N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시-프로필] 카바메이트 화합물(6) 제조

106> THF 30ml에 용해된 *tert*-부틸 N-(*tert*-부톡시카보닐옥시) 카바메이트 (0.92 g, 3.95 mmol) 용액에 디에틸 아조디카복실레이트 0.85ml(5.39mmol)을 천천히 적가한 후, 실온에서 5분 동안 저어주었으며, 혼합물에 트리페닐포스핀 1.41g(5.39mmol)과 상기의 화합물 4의 1g(3.59mmol)을 한 방울씩 적가하여 실온에서 30분간 저어준 후, 혼합물을 메탄올 5ml로 반응을 종료하고 감압농축하였다. 잔사물은 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 에틸아세테이트/헥산 =1:10)로 분리하였으며, 무색의 오일인 *tert*-부틸 N-[(*tert*-부톡시카보닐)옥시]-N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시-프로필] 카바메이트 화합물 1.6g(수율 90%)을 수득하였다.

107>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.85-7.05 (m, 3 H, Ar), 3.9-4.1 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 3.67 (bs, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.5-2.9 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 2.18-2.28 (m, 7 H, 2 x  $\text{CH}_3$  & CH), 1.53 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.47 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.22 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

108> 실시예 4. *tert*-부틸 N-[(*tert*-부톡시카보닐)옥시]-N-[2-(4-*tert*-부틸벤질)-3-피발로일옥시-프로필] 카바메이트 화합물(7) 제조

109> 상기의 실시예 3과 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 5를 이용하여 제조되었으며, *tert*-부틸 N-[(*tert*-부톡시카보닐)옥시]-N-[2-(4-*tert*-부틸벤질)-3-피발로일옥시-프로필] 카바메이트 화합물 1.45g(수율 88%)을 수득하였다.

110>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.29 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz, Ar), 7.09 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz, Ar), 4.00 (ddd of AB, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 3.66 (bs, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.79 (dd, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 2.60 (dd, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 2.30 (m, 1 H, CH), 1.52 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.47 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.30 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.22 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

111> 실시예 5. N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시-프로필]히드록실아민 화합물(8) 제조

112> 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 반응물은 *tert*-부틸 N-[(*tert*-부톡시카보닐)옥시]-N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시-프로필] 카바메이트 화합물(6)을 사용하여 N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시-프로필]히드록실아민 화합물(8) 1.6g(수율 90%)을 수득하였다.

113>  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 6.86-7.06 (m, 3 H, Ar), 5.45 (bs, 1 H), 3.95-4.15 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 2.85-3.02 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.72 (d, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 2.62 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 2.2-2.4 (m, 7 H, 2 x  $\text{CH}_3$  & CH)

114> 실시예 6. N-[2-(4-*tert*-부틸벤질)-3-피발로일옥시-프로필]히드록실아민 화합물

115> (9) 제조

116> 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 반응물은 *tert*-부틸 N-[(*tert*-부톡시카보닐)옥시]-N-[2-(4-*tert*-부틸벤질)-3-피발로일옥시-프로필] 카바메이트 화합물(7)을 사용하여 N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시-프로필]히드록실아민 화합물(9) 1.45g(수율 88%)을 수득하였다.

117>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.30 (d, 2 H,  $J = 8.2$  Hz), 7.10 (d, 2 H,  $J = 8.2$  Hz), 5.16 (bs, 1 H), 4.06 (ddd of AB, 2 H,  $J = 5, 11.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 2.95 (ddd of AB, 2 H,  $J = 6, 13$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.67 (ddd of AB, 2 H,  $J = 7, 13.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 2.33 (m, 1 H, CH), 2.2-2.4 (m, 7 H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 1.30 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.22 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )

118> 실시예 7. 이소티오시아네이트(isothiocyanate)체의 일반적 합성방법

119> THF(10ml)에 아지드(1.0 mmol), 트리페닐포스핀 290mg(1.1 mmol)을 용해한 용액에 수소화나트륨(NaH, Sodium hydride) 0.6ml(10 mmol)을 처리하고, 1 내지 3시간동안 환류추출하고, 혼합물은 감압농축하였다. 잔사물은 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 에틸아세테이트/헥산 =1:2)로 분리 및 정제하여 이소티오시아네이트를 수득하였다.

120> 실시예 8. 4-(메틸술포닐아미노)벤질 이소티오시아네이트 화합물(17) 제조

121> 상기의 실시예 7과 동일한 방법으로 수행하였으며, 흰색의 고체인 4-(메틸술포닐아미노)벤질 이소티오시아네이트 화합물(17) (수율 63%)을 수득하였다.

122> 녹는점: 122-124  $^{\circ}\text{C}$

123>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 7.32 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz) 7.24 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 6.62 (s, 1 H,  $\text{NHSO}_2$ ), 4.70 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ) 3.04 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ )

124> 실시예 9. 3-메톡시-4-(메틸술폰닐아미노)벤질 이소티오시아네이트 화합물(18) 제조

125> 상기의 실시예 7과 동일한 방법으로 수행하였으며, 흰색의 고체인 3-메톡시-4-(메틸술폰닐아미노)벤질 이소티오시아네이트 화합물(18) (수율 59%)을 수득하였다.

26> 녹는점: 100-103  $^{\circ}\text{C}$

27>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 7.53 (d, 1 H,  $J = 8.2$  Hz), 6.88-6.92 (m, 2 H), 6.80 (bs, 1 H,  $\text{NHSO}_2$ ), 4.68 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.92 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.97 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ )

28> 실시예 10. 3-플루오로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질 이소티오시아네이트 화합물(19) 제조

29> 상기의 실시예 7과 동일한 방법으로 수행하였으며, 흰색의 고체인 3-플루오로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질 이소티오시아네이트 화합물(19) (수율 54%)을 수득하였다.

30> 녹는점: 95-97  $^{\circ}\text{C}$

31>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 7.61 (t, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 7.14 (m, 2 H), 6.53 (bs, 1 H,  $\text{NHSO}_2$ ), 4.70 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.01 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ )

32> 실시예 11. 3-클로로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질 이소티오시아네이트 화합물(20) 제조

33> 상기의 실시예 7과 동일한 방법으로 수행하였으며, 흰색의 고체인 3-클로로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질 이소티오시아네이트 화합물(20) (수율 48%)을 수득하였다.

34> 녹는점; 112-113 °C

35>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.68 (d, 1 H,  $J = 8.3$  Hz), 7.42 (d, 1 H,  $J = 2.4$  Hz), 7.26 (dd, 1 H,  $J = 8.3, 2.4$  Hz), 6.80 (bs, 1 H,  $\text{NHSO}_2$ ), 4.70 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.04 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ )

36> 실시예 12. 4-(메틸술폰닐아미노)-3-니트로벤질 이소티오시아네이트 화합물(21) 제조

37> 상기의 실시예 7과 동일한 방법으로 수행하였으며, 흰색의 고체인

4-(메틸술폰닐아미노)-3-니트로벤질 이소티오시아네이트 화합물(21) (수율 42%)을 수득하였다.

38> 녹는점; 128-130 °C

39>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 8.24 (d, 1 H,  $J = 2.4$  Hz), 7.95 (d, 1 H,  $J = 8.3$  Hz), 7.66 (dd, 1 H,  $J = 8.3, 2.4$  Hz), 4.78 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.18 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ )

40> 실시예 13. 2-플루오로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질 이소티오시아네이트 화합물(22) 제조

41> 상기의 실시예 7과 동일한 방법으로 수행하였으며, 옅은 노랑색의 오일인 2-플루오로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질 이소티오시아네이트 화합물(22) (수율 56%)을 수득하였다.

42>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.38 (t, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 7.09 (dd, 1 H,  $J = 10.9, 2.2$  Hz), 6.99 (dd, 1 H,  $J = 8.3, 2.2$  Hz), 4.73 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.08 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ )

43> 실시예 14. 2-클로로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질 이소티오시아네이트 화합물(23) 제조

44> 상기의 실시예 7과 동일한 방법으로 수행하였으며, 옅은 노랑색의 고체인 2-클로로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질 이소티오시아네이트 화합물(23) (수율 54%)을 수득하였다.

145> 녹는점: 110-112 °C

146>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.43 (d, 1 H,  $J = 8.3$  Hz), 7.33 (d, 1 H,  $J = 2.2$  Hz), 7.16 (dd, 1 H,  $J = 8.3$  and 2.2 Hz), 6.79 (bs, 1 H,  $\text{NHSO}_2$ ), 4.79 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.08 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ )

147> 실시예 15. 2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시-프로필 이소티오시아네이트 화합물 (26) 제조

148> 상기의 실시예 7과 동일한 방법으로 수행하였으며, 무색의 오일인

2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시-프로필 이소티오시아네이트 화합물 (26) (수율 92%)을 수득하였다.

149>  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.85-7.1 (m, 3 H, Ar), 3.95-4.2 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 3.53 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{NCS}$ ), 2.55-2.85 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 2.2-2.3 (m, 7 H, 2 x  $\text{CH}_3$  and CH), 1.23 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )

150> 실시예 16. 2-(4-*t*-부틸벤질)-3-피발로일옥시-프로필 이소티오시아네이트 화합물

151> (27) 제조

152> 상기의 실시예 7과 동일한 방법으로 수행하였으며, 무색의 오일인 2-(4-*t*-부틸벤질)-3-피발로일옥시-프로필 이소티오시아네이트 화합물(27) (수율 90%)을 수득하였다.

153>  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.33 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz), 7.10 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz), 4.15 (dd, 1 H,  $J = 4.9$ , 11.4 Hz,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 4.01 (dd, 1 H,  $J = 7$ , 11.4 Hz,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 3.53 (septet, 2 H,  $\text{CH}_2\text{NCS}$ ), 2.70 (ddd of AB, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 2.31 (bs, 1 H, CH), 1.31 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.23 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).



## 54&gt; 실시예 17. N-히드록시 티오우레아체 화합물의 일반적 합성법

55> 염화메틸렌 10ml에 하이드록실아민(1.0 mmol)과 이소티오시아네이트(1.0mmol) 혼합물을 넣고 1 내지 4시간동안 실온에서 저어준 후, 감압농축하였다. 잔사물은 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 에틸아세테이트/헥산=1:1)로 분리 및 정제하여 N-하이드록시 티오우레아를 수득하였다.

156> 실시예 18. N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아 화합물(28) 제조

157> 상기의 화합물 17과 화합물 3의 혼합물을 사용하여 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하였으며, 흰색의 고체인 N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질] 티오우레아 화합물(28) (수율 94%)을 수득하였다(표 1 참조).

158> 녹는점: 137 °C

159>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.38 (s, 4 H), 7.32 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz), 7.15 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz), 6.46 (s, 1 H,  $\text{NHSO}_2$ ), 5.97 (bs, 1 H,  $\text{NHCS}$ ), 5.34 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{NOH}$ ), 4.82 (d, 2 H,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 2.97 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 1.31 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

160> IR (KBr): 3350, 2962, 1512, 1336, 1123  $\text{cm}^{-1}$

161> MS  $m/z$ : 422 ( $\text{MH}^+$ )

162> 실시예 19. N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[3-메톡시-4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아 화합물(29) 제조

163> 상기의 화합물 18과 화합물 3의 혼합물을 사용하여 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하였으며, 흰색의 고체인 N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[3-메톡시-4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아 화합물(29) (수율 92%)를 수득하였다(표 1 참조).

164> 녹는점: 112.5 - 115 °C

165>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.39 (m, 4 H), 6.99 (m, 1 H), 6.91 (m, 1 H), 6.74 (m, 1 H), 5.52 (bs, 1 H, NH), 5.36 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{NHOH}$ ), 4.83 (d, 2 H,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.88 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.94 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 1.32 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )

166> IR (KBr) 3352, 2962, 1513, 1336, 1123  $\text{cm}^{-1}$

167> MS  $m/z$ : 452 ( $\text{MH}^+$ )

168> 실시예 20. N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[3-플루오로-4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아 화합물(30) 제조

169> 상기의 화합물 19와 화합물 3의 혼합물을 사용하여 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하였으며, 흰색의 고체인 N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[3-플루오로

170> -4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아 화합물(30) (수율 93%)을 수득하였다(표 1 참조).

171> 녹는점: 124-126 °C

172>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.50 (t, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 7.38 (AB q, 4 H,  $J = 8.8$  Hz), 7.1-7.2 (m, 2 H), 5.34 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{NOH}$ ), 4.85 (d, 2 H,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.00 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 1.32 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

173> IR (KBr): 3260, 2963, 1513, 1326, 1153, 1107  $\text{cm}^{-1}$

174> MS  $m/z$ : 440 ( $\text{MH}^+$ )

175> 실시예 21. N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[3-클로로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아 화합물(31) 제조

176> 상기의 화합물 20과 화합물 3의 혼합물을 사용하여 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하였으며, 흰색의 고체인 N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[3-클로로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아 화합물(31) (수율 91%)을 수득하였다(표 1 참조).

177> 녹는점; 119.5 - 122.5  $^{\circ}\text{C}$

178>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.62 (d, 1 H,  $J = 8.5$  Hz), 7.44 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz), 7.36-7.42 (m, 3 H), 7.26 (m, 2 H), 5.36 (s, 2 H,  $\text{HONCH}_2$ ), 4.86 (d, 2 H,  $J = 5.8$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.01 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 1.32 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

179> IR (KBr): 3400, 2919, 1737, 1383, 1216, 1107  $\text{cm}^{-1}$

180> MS  $m/z$  456 ( $\text{MH}^+$ )

181> 실시예 22. N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰닐아미노)-3-니트로벤질]티오우레아 화합물(32) 제조

182>       상기의 화합물 21과 화합물 3의 혼합물을 사용하여 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하였으  
며, 흰색의 고체인 N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰닐아미노)-3-니트로벤  
질]]티오우레아 화합물(32) (수율 90%)을 수득하였다(표 1 참조).

183> 녹는점: 102-105 °C

184>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.22 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz, ArH-2), 7.86 (d, 1 H,  $J = 8.3$  Hz, ArH-5),  
7.70 (dd, 1 H,  $J = 2.0, 8.3$  Hz, ArH-6), 7.40 (dd, 4 H, Ar), 5.36 (s, 2 H,  $\text{HONCH}_2$ ), 4.92  
(d, 2 H,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.14 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 1.32 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )

185> IR (KBr) 3360, 2919, 1538, 1337, 1143  $\text{cm}^{-1}$

186> MS  $m/z$ : 467 ( $\text{MH}^+$ )

187> 실시예 23. N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[2-플루오로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우  
레아 화합물(33) 제조

188>       상기의 화합물 22와 화합물 3의 혼합물을 사용하여 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하  
였으며, 흰색의 고체인 N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[2-플루오로

189> -4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아 화합물(33) (수율 96%)을 수득하였다(표 1 참조).

190> 녹는점: 136-137 °C

191>  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.44 (t, 1 H,  $J = 8.3$  Hz), 7.38 (AB q, 4 H), 7.01 (dd, 1 H,  $J = 11.2,$   
2.2 Hz), 6.86 (dd, 1 H,  $J = 8.3, 2.2$  Hz), 6.52 (s, 1 H,  $\text{NHSO}_2$ ), 5.75 (s, 1 H, NH), 5.32  
(s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{NOH}$ ), 4.87 (d, 2 H,  $J = 5.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.00 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 1.31 (s, 9 H,  
 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

192> IR (KBr): 3266, 2962, 1532, 1325, 1148, 1109  $\text{cm}^{-1}$

193> MS  $m/z$ : 440 ( $\text{MH}^+$ )

194> 실시예 24. N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[2-클로로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아 화합물(34) 제조

195> 상기의 화합물 23과 화합물 3의 혼합물을 사용하여 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하였으며, 흰색의 고체인 N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[2-클로로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아 화합물(34) (수율 95%)를 수득하였다(표 1 참조).

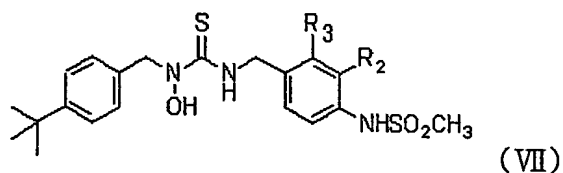
196> 녹는점: 150-152  $^{\circ}\text{C}$

197>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.50 (d, 1 H,  $J = 8.5$  Hz), 7.35 (dd, 4 H,  $J = 3.4, 12.2$  Hz), 7.29 (d, 1 H,  $J = 2.2$  Hz), 7.04 (dd, 1 H,  $J = 8.3$  and  $2.2$  Hz), 5.32 (s, 2 H,  $\text{HONCH}_2$ ), 4.92 (d, 2 H,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.02 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 1.31 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )

198> IR (KBr): 3400, 2919, 1737, 1383, 1216, 1107  $\text{cm}^{-1}$

199> MS  $m/z$ : 456 ( $\text{MH}^+$ )

200> 【화학식 10】



01&gt; 【표 1】

| 화합물군 | 화합물 | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | 수율(%) | 스펙트럼 데이터   |
|------|-----|----------------|----------------|-------|--|
| III  | 28  | H              | H              | 94    | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.38 (s, 4 H), 7.32 (d, 2 H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.15 (d, 2 H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.46 (s, 1 H, NHSO <sub>2</sub> ), 5.97 (bs, 1 H, NHCS), 5.34 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> NOH), 4.82 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz, NHCH <sub>2</sub> ), 2.97 (s, 3 H, SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.31 (s, 9 H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ). |

2>

| 화합물군 | 화합물 | R <sub>2</sub>   | R <sub>3</sub> | 수율(%) | 스펙트럼 데이터  |
|------|-----|------------------|----------------|-------|---|
| III  | 29  | OCH <sub>3</sub> | H              | 92    | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.39 (m, 4 H), 6.99 (m, 1 H), 6.91 (m, 1 H), 6.74 (m, 1 H), 5.52 (bs, 1 H, NH), 5.36 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> NOH), 4.83 (d, 2 H, J = 5.6 Hz, CH <sub>2</sub> NH), 3.88 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 2.94 (s, 3 H, SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.32 (s, 9 H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )  |
|      | 30  | F                | H              | 93    | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.50 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.38 (AB q, 4 H, J = 8.8 Hz), 7.1-7.2 (m, 2 H), 5.34 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> NOH), 4.85 (d, 2 H, J = 5.6 Hz, CH <sub>2</sub> NH), 3.00 (s, 3 H, SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.32 (s, 9 H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).  |
|      | 31  | Cl               | H              | 91    | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.62 (d, 1 H, J = 8.5 Hz), 7.44 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 7.36-7.42 (m, 3 H), 7.26 (m, 2 H), 5.36 (s, 2 H, HONCH <sub>2</sub> ), 4.86 (d, 2 H, J = 5.8 Hz, NHCH <sub>2</sub> ), 3.01 (s, 3 H, SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.32 (s, 9 H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).  |
|      | 32  | NO <sub>2</sub>  | H              | 90    | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.22 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, ArH-2), 7.86 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, ArH-5), 7.70 (dd, 1 H, J = 2.0, 8.3 Hz, ArH-6), 7.40 (dd, 4 H, Ar), 5.36 (s, 2 H, HONCH <sub>2</sub> ), 4.92 (d, 2 H, J = 5.6 Hz, NHCH <sub>2</sub> ), 3.14 (s, 3 H, SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.32 (s, 9 H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )  |
|      | 33  | H                | F              | 96    | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.44 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.38 (AB q, 4 H), 7.01 (dd, 1 H, J = 11.2, 2.2 Hz), 6.86 (dd, 1 H, J = 8.3, 2.2 Hz), 6.52 (s, 1 H, NHSO <sub>2</sub> ), 5.75 (s, 1 H, NH), 5.32 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> NOH), 4.87 (d, 2 H, J = 5.8 Hz, CH <sub>2</sub> NH), 3.00 (s, 3 H, SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.31 (s, 9 H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ). |
|      | 34  | H                | Cl             | 95    | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.50 (d, 1 H, J = 8.5 Hz), 7.35 (dd, 4 H, J = 3.4, 12.2 Hz), 7.29 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.04 (dd, 1 H, J = 8.3 and 2.2 Hz), 5.32 (s, 2 H, HONCH <sub>2</sub> ), 4.92 (d, 2 H, J = 6.1 Hz, NHCH <sub>2</sub> ), 3.02 (s, 3 H, SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.31 (s, 9 H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )  |

203> 실시예 25. N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아 화합물(35) 제조

204> 상기의 화합물 17과 화합물 8의 혼합물을 사용하여 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하였으며, 흰색의 고체인 N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아 화합물(35) (수율 94%)를 수득하였다(표 2 참조).

205> 녹는점: 120-123 °C

206>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.63 (bs, 1 H, NH), 7.28 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz), 7.15 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz), 6.8-7.1 (m, 4 H, Ph and NH), 4.74 (d, 2 H,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{NHCH}_2\text{Ar}$ ), 3.95-4.25 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ,  $\text{CH}_2\text{NOH}$ ), 2.96 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 2.5-2.75 (m, 3 H,  $\text{CHCH}_2\text{Ar}$ ), 2.24 (d, 6 H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 1.20 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )

207> IR (KBr): 3266, 1698, 1539, 1337, 1154  $\text{cm}^{-1}$

208> Mass  $m/z$ : 536 ( $\text{MH}^+$ )

209> 실시예 26. N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[3-메톡시-4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아 화합물(36) 제조

210> 상기의 화합물 18과 화합물 8의 혼합물을 사용하여 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하였으며, 무색의 오일인 N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[3-메톡시-4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아 화합물(36) (수율 90%)을 수득하였다(표 2 참조).

211>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.47 (d, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 6.88-7.06 (m, 5 H), 6.74 (s, 1 H,  $\text{NHSO}_2$ ), 4.77 (d, 2 H,  $\text{CH}_2\text{NOH}$ ), 4.1-4.25 (m, 3 H,  $\text{CH}_2\text{NH}$  and  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 4.00 (AB q, 1 H,  $J = 5.4$  Hz,



CH<sub>2</sub>OCO), 3.87 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.94 (s, 3 H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.5-2.7 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>Ar and CH),  
2.2-2.3 (m, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1.18 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

212> IR (KBr): 3334, 2921, 1716 cm<sup>-1</sup>

213> MS *m/z*: 566 (MH<sup>+</sup>)

214> 실시예 27. N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[3-플루오로-4-(  
메틸술폰아미노)벤질]티오우레아 화합물 (37) 제조

215> 상기의 화합물 19와 화합물 8의 혼합물을 사용하여 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하  
였으며, 흰색의 고체인 N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[3-플루  
오로-4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아 화합물 (37) (수율 93%)을 수득하였다(표 2 참조).

216> 녹는점: 52-55 °C

217> <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.74 (bs, 1 H), 7.64 (bs, 1 H), 7.52 (t, 1 H, *J* = 8.3 Hz), 6.9-7.25  
(m, 5 H), 6.45 (bs, 1 H, NHSO<sub>2</sub>), 4.81 (d, 2 H, *J* = 3.7 Hz, NHCH<sub>2</sub>Ar), 4.18 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>  
NOH and CH<sub>2</sub>OCO), 4.00 (dd, 1 H, CH<sub>2</sub>OCO), 3.01 (s, 3 H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.5-2.8 (m, 3 H, CHCH<sub>2</sub>  
Ph), 2.2-2.3 (m, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1.19 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

218> IR (KBr): 3362, 2971, 1715, 1508, 1337, 1158 cm<sup>-1</sup>

219> MS *m/z*: 554 (MH<sup>+</sup>)

220> 실시예 28. N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[2-플루오로-4-(  
메틸술폰아미노)벤질]티오우레아 화합물 (38) 제조

11> 상기의 화합물 22와 화합물 8의 혼합물을 사용하여 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하였으며, 흰색의 고체인 N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[2-플루오로-4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아 화합물 (38) (수율 91%)을 수득하였다(표 2 참조).

22> 녹는점: 55-57 °C

23>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.39 (t, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 7.85-7.05 (m, 5 H), 6.9-7.25 (m, 5 H), 4.81 (d, 2 H,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{NHCH}_2\text{Ar}$ ), 3.95-4.25 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{NOH}$  and  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 3.00 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 2.5-2.8 (m, 3 H,  $\text{CHCH}_2\text{Ph}$ ), 2.2-2.3 (m, 6 H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 1.19 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

24> IR (KBr): 3254, 2971, 1701, 1626, 1530, 1331, 1149  $\text{cm}^{-1}$

25> MS  $m/z$ : 554 ( $\text{MH}^+$ )

226> 실시예 29. N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[2-클로로-4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아 화합물 (39) 제조

227> 상기의 화합물 23과 화합물 8의 혼합물을 사용하여 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하였으며, 흰색의 고체인 N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[2-클로로-4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아 화합물(39) (수율 94%)를 수득하였다(표 2 참조).

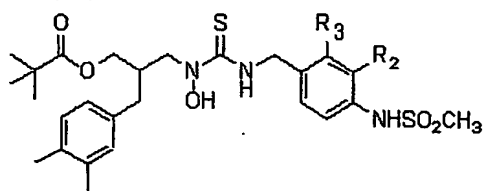
228> 녹는점: 56-58 °C

229>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.35-7.45 (m, 2 H), 6.9-7.05 (m, 4 H), 4.85 (d, 2 H,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{NHCH}_2\text{Ar}$ ), 3.95-4.25 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{NOH}$  and  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 2.99 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 2.5-2.8 (m, 3 H,  $\text{CHCH}_2\text{Ph}$ ), 2.2-2.3 (m, 6 H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 1.20 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

230> IR (KBr): 3262, 2972, 1698, 1608, 1531, 1325, 1156  $\text{cm}^{-1}$

231> MS  $m/z$  : 570( $MH^+$ )

232&gt; 【화합식 11】



(VIII)

233&gt; 【표 2】

| 화합물군 | 화합물 | R <sub>2</sub>   | R <sub>3</sub> | 수율(%) | 스펙트럼 데이터  |
|------|-----|------------------|----------------|-------|---|
| III  | 35  | H                | H              | 94    | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.63 (bs, 1 H, NH), 7.28 (d, 2 H, $J$ = 8.3 Hz), 7.15 (d, 2 H, $J$ = 8.3 Hz), 6.8-7.1 (m, 4 H, Ph and NH), 4.74 (d, 2 H, $J$ = 5.6 Hz, NHCH <sub>2</sub> Ar), 3.95-4.25 (m, 4 H, CH <sub>2</sub> OCO, CH <sub>2</sub> NOH), 2.96 (s, 3 H, SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.5-2.75 (m, 3 H, CHCH <sub>2</sub> Ar), 2.24 (d, 6 H, 2 x CH <sub>3</sub> ), 1.20 (s, 9 H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )   |
|      | 36  | OCH <sub>3</sub> | H              | 90    | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.47 (d, 1 H, $J$ = 8.0 Hz), 6.88-7.06 (m, 5 H), 6.74 (s, 1 H, NHSO <sub>2</sub> ), 4.77 (d, 2 H, CH <sub>2</sub> NOH), 4.1-4.25 (m, 3 H, CH <sub>2</sub> NH and CH <sub>2</sub> OCO), 4.00 (AB q, 1 H, $J$ = 5.4 Hz, CH <sub>2</sub> OCO), 3.87 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 2.94 (s, 3 H, SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.5-2.7 (m, 3 H, CH <sub>2</sub> Ar and CH), 2.2-2.3 (m, 6 H, 2 x CH <sub>3</sub> ), 1.18 (s, 9 H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ). |
|      | 37  | F                | H              | 93    | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.74 (bs, 1 H), 7.64 (bs, 1 H), 7.52 (t, 1 H, $J$ = 8.3 Hz), 6.9-7.25 (m, 5 H), 6.45 (bs, 1 H, NHSO <sub>2</sub> ), 4.81 (d, 2 H, $J$ = 3.7 Hz, NHCH <sub>2</sub> Ar), 4.18 (m, 3 H, CH <sub>2</sub> NOH and CH <sub>2</sub> OCO), 4.00 (dd, 1 H, CH <sub>2</sub> OCO), 3.01 (s, 3 H, SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.5-2.8 (m, 3 H, CHCH <sub>2</sub> Ph), 2.2-2.3 (m, 6 H, 2 x CH <sub>3</sub> ), 1.19 (s, 9 H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )             |

| 1> 화합물군 | 화합물 | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | 수율(%) | 스펙트럼 데이터   |
|---------|-----|----------------|----------------|-------|--|
| III     | 38  | H              | F              | 91    | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.39 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.85-7.05 (m, 5 H), 6.9-7.25 (m, 5 H), 4.81 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz, NHCH <sub>2</sub> Ar), 3.95-4.25 (m, 4 H, CH <sub>2</sub> NOH and CH <sub>2</sub> OCO), 3.00 (s, 3 H, SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.5-2.8 (m, 3 H, CHCH <sub>2</sub> Ph), 2.2-2.3 (m, 6 H, 2 x CH <sub>3</sub> ), 1.19 (s, 9 H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ). |
|         | 39  | H              | Cl             | 94    | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.35-7.45 (m, 2 H), 6.9-7.05 (m, 4 H), 4.85 (d, 2 H, <i>J</i> = 6.1 Hz, NHCH <sub>2</sub> Ar), 3.95-4.25 (m, 4 H, CH <sub>2</sub> NOH and CH <sub>2</sub> OCO), 2.99 (s, 3 H, SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.5-2.8 (m, 3 H, CHCH <sub>2</sub> Ph), 2.2-2.3 (m, 6 H, 2 x CH <sub>3</sub> ), 1.20 (s, 9 H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).                                   |

35> 실시예 30. N-[2-(4-*tert*-부틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아 화합물(40, SU-552) 제조

36> 상기의 화합물 17과 화합물 9의 혼합물을 사용하여 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하였으며, 흰색의 고체인 N-[2-(4-*tert*-부틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아 화합물(40, SU-552) (수율 97%)을 수득하였다(표 3 참조).

37> 녹는점: 149-150 °C

38> <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.79 (bs, 1 H, OH), 7.25-7.32 (m, 4 H), 7.1-7.18 (m, 4 H, Ar), 6.91 (bs, 1 H, NHSO<sub>2</sub>), 4.75 (d, 2 H, *J* = 5.5 Hz, NHCH<sub>2</sub>Ar), 4.29 (dd of AB, 1 H, *J* = 10.3, 14.5 Hz, CH<sub>2</sub>NOH), 4.12 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>OCO), 3.98 (dd of AB, 1 H, *J* = 5, 14.5 Hz, CH<sub>2</sub>NOH), 2.96 (s, 3 H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.69 (d, 2 H, *J* = 7 Hz, CH<sub>2</sub>Ar), 2.59 (bs, 1 H, CH), 1.29 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.16 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

3> IR (KBr): 3295, 3186, 2964, 1706, 1529, 1321, 1184, 1147  $\text{cm}^{-1}$

0> MS  $m/z$  : 564( $\text{MH}^+$ )

1> 실시예 31. N-[2-(4-*tert*-부틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[3-플루오로-4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아 화합물(41) 제조

12> 상기의 화합물 19와 화합물 9의 혼합물을 사용하여 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하였으며, 흰색의 고체인 N-[2-(4-*tert*-부틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[3-플루오로-4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아 화합물(41) (수율 95%)을 수득하였다(표 3 참조).

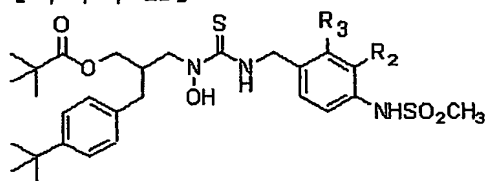
43> 녹는점: 128-129  $^{\circ}\text{C}$

44>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.83 (bs, 1 H), 7.49 (t, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 7.31 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz), 7.05-7.2 (m, 3 H), 6.60 (bs, 1 H,  $\text{NHSO}_2$ ), 4.79 (m, 2 H,  $\text{NHCH}_2\text{Ar}$ ), 4.29 (dd, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 4.05-4.20 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{NOH}$ ), 3.97 (dd, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 3.00 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 2.69 (d, 2 H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 2.58 (bs, 1 H, CH), 1.29 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.16 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

245> IR (KBr): 3244, 2964, 1716, 1509, 1331, 1158  $\text{cm}^{-1}$

246> MS  $m/z$  : 582 ( $\text{MH}^+$ )

## 247&gt; 【화합식 12】



(IX)

## 248&gt; 【표 3】

| 화합물군 | 화합물 | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | 수율(%) | 스펙트럼 데이터   |
|------|-----|----------------|----------------|-------|--|
| III  | 40  | H              | H              | 97    | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.79 (bs, 1 H, OH), 7.25-7.32 (m, 4 H), 7.1-7.18 (m, 4 H, Ar), 6.91 (bs, 1 H, NHSO <sub>2</sub> ), 4.75 (d, 2 H, J = 5.5 Hz, NHCH <sub>2</sub> Ar), 4.29 (dd of AB, 1 H, J = 10.3, 14.5 Hz, CH <sub>2</sub> NOH), 4.12 (m, 2 H, CH <sub>2</sub> OCO), 3.98 (dd of AB, 1 H, J = 5, 14.5 Hz, CH <sub>2</sub> NOH), 2.96 (s, 3 H, SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.69 (d, 2 H, J = 7 Hz, CH <sub>2</sub> Ar), 2.59 (bs, 1 H, CH), 1.29 (s, 9 H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.16 (s, 9 H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ). |
|      | 41  | F              | H              | 95    | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.83 (bs, 1 H), 7.49 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.31 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.05-7.2 (m, 3 H), 6.60 (bs, 1 H, NHSO <sub>2</sub> ), 4.79 (m, 2 H, NHCH <sub>2</sub> Ar), 4.29 (dd, 1 H, CH <sub>2</sub> OCO), 4.05-4.20 (m, 2 H, CH <sub>2</sub> NOH), 3.97 (dd, 1 H, CH <sub>2</sub> OCO), 3.00 (s, 3 H, SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.69 (d, 2 H, J = 7.1 Hz, CH <sub>2</sub> Ar), 2.58 (bs, 1 H, CH), 1.29 (s, 9 H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.16 (s, 9 H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).                           |

## 249&gt; 실시예 32. 4-(메틸술폰닐아미노)페닐아세트산 화합물(43) 제조

250> 4-아미노페닐아세트산 1g(6.66 mmol)을 녹인 THF 10ml에 1N 수산화나트륨을 pH 9가 될 때까지 적가한 후, 1시간동안 메탄술폰닐 클로라이드 0.77ml(9.99 mmol)이 용해된 THF 10ml을 한 방울씩 떨어뜨리면서 반응을 시키고, 혼합물은 1N 염산으로 pH 3이 될 때까지 산성화시키고

, 물로 희석한 후, 수회동안 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 세척한 후, 황산마그네슘을 이용하여 건조하고 진공상태에서 농축하였으며, 잔사물은 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 에틸아세테이트/헥산=2:3)로 분리 및 정제하여 노랑색의 고체인 4-(메틸술폰닐아미노)페닐아세트산 화합물(43) 0.855g(수율 56%)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.67 (s, 1 H, COOH), 7.20 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.13 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, Ar), 3.50 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.95 (s, 3 H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

<sup>352</sup>> 실시예 33. 펜타플루오로페닐 2-[4-(메틸술폰닐아미노)페닐]아세테이트 화합물

<sup>353</sup>> (44) 제조

<sup>354</sup>> 펜타플루오로 페놀 0.607g(3.3 mmol)과 디메틸아미노피리딘 0.036g(0.3mmol)이 용해된 디클로로메탄 15ml의 0℃의 냉각 혼합물에 디사이클로렉실카보이미드 1.0M 4.5ml를 한 방울씩 적가하여 반응을 시켜 실온에서 16시간 저어주었다. 반응 혼합물은 감압농축하였으며, 에테르로 희석한 후 여과하였고, 여과액을 감압농축하였다. 잔사물은 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 에틸아세테이트/헥산=1:10)으로 분리 및 정제하여, 흰색의 고체인 펜타플루오로페닐 2-[4-(메틸술폰닐아미노)페닐]아세테이트 화합물(44) 0.592g(수율 50%)을 수득하였다.

<sup>255</sup>> <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.36 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.24 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, Ar), 3.96 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.03 (s, 3 H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

256> 실시예 34. N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-[4-(메틸술폰닐아미노)페닐]아세트아미드

### 화합물(45) 제조

257> 상기의 화합물 44와 화합물 3의 혼합물을 축합하여 실시예 33과 동일한 방법으로 수행하였으며, 흰색의 고체인 N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-[4-(메틸술폰닐아미노)페닐]아세트아미드 화합물(45) (수율 47%)을 수득하였다(표 4 참조).

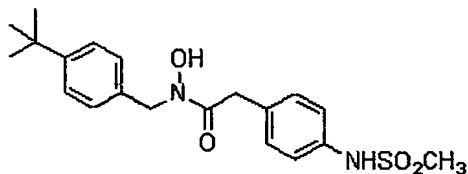
258> 녹는점: 161-163 °C

259>  $^1\text{H-NMR}$ (acetone- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 9.02 (bs, 1 H, OH), 8.48 (bs, 1 H,  $\text{NHSO}_2$ ), 7.2-7.4 (m, 8 H, Ar), 4.75 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{NOH}$ ), 3.82 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.95 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 1.29 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

260> IR (KBr): 3350, 1650, 1515, 1338, 1154  $\text{cm}^{-1}$

261> MS  $m/z$ : 391 ( $\text{MH}^+$ )

262> 【화학식 13】



263>



## 【표 4】

| 화합물군 | 화합물 | 수율(%) | 스펙트럼 데이터   |
|------|-----|-------|--|
| IV   | 45  | 47    | <sup>1</sup> H NMR (acetone-d <sub>6</sub> ) δ 9.02 (bs, 1 H, OH), 8.48 (bs, 1 H, NHSO <sub>2</sub> ), 7.2-7.4 (m, 8 H, Ar), 4.75 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> NOH), 3.82 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> CO), 2.95 (s, 3 H, SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.29 (s, 9 H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ). |

264> 실시예 35. *tert*-부틸 N-[(*tert*-부톡시카보닐)옥시]-N-(4-니트로벤질)카바메이트 화합물(47)

## 제조

265> 4-니트로벤질 브로마이드를 출발물질로 하여 *tert*-부틸-N-(*tert*-부톡시카보닐옥시)카바메이트와 염기조건하에서 반응하였으며, 무색의 오일인 *tert*-부틸 N-[(*tert*-부톡시카보닐)옥시]-N-(4-니트로벤질)카바메이트 화합물(47) (수율 81%)를 수득하였다.

266> <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.14 (dt, 2 H, *J* = 2.2, 8.6 Hz, Ar), 7.48 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz, Ar), 4.81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.44 (bs, 18 H, 2 x C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

267> 실시예 36. *tert*-부틸 N-[(*tert*-부톡시카보닐)옥시]-N-[4-(메틸술포닐아미노)벤질] 카바메이트 화합물(48) 제조

268> 상기 실시예 35의 *tert*-부틸 N-[(*tert*-부톡시카보닐)옥시]-N-(4-니트로벤질)카바메이트 화합물(47)의 부유물 6.40g(17.3mmol)과 Pd-C 650mg을 메탄올 100ml에 넣고 수소 조건하에서 2 시간동안 수소화반응을 하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물은 감압농축하였으며, 잔사물은 피리딘 60ml에 용해한 후, 메탄술포닐클로라이드 20.1ml(26.0mmol)을 처리하였고, 실온에서

3시간 저어준 후, 물로 희석시키고, 수회 동안 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물과 생리식염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고 감압농축하였으며, 잔사물은 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 에틸아세테이트/헥산=2:3)으로 분리 및 정제하여 점성의 시럽형태인 *tert*-부틸 N-[(*tert*-부톡시카보닐)옥시]-N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질] 카바메이트 화합물(48) 6.56g(수율 91%)을 수득하였다.

69>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.32 (d, 2 H,  $J = 8.6$  Hz, Ar), 7.20 (dd, 2 H,  $J = 1.7, 8.6$  Hz, Ar), 4.72 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.99 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 1.48 (bs, 18 H, 2 x  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

170> 실시예 37. N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질]히드록실아민 화합물(49) 제조

171> 상기 실시예 36의 *tert*-부틸

N-[(*tert*-부톡시카보닐)옥시]-N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질] 카바메이트 화합물(48)

6.56g(15.7mmol)을 0℃에서 냉각된 트리플루오로아세트산 30ml로 처리하였으며, 반응 혼합물은 실온에서 20분동안 저어준 후, 감압농축하여 노란색 고체인 N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질]히드록실아민 화합물(49) 5.19g(수율 100%)를 수득하였다.

272>  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$ : 11.26 (bs, 1 H), 10.8 (bs, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 7.34 (d, 2 H,  $J = 8.5$  Hz, Ar), 7.15 (dd, 2 H,  $J = 8.5$  Hz, Ar), 4.19 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.94 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ).

273> 실시예 38. 벤질 N-(2-플루오로-4-메틸페닐)카바메이트 화합물(51) 제조

274> 2-플루오로-4-메틸아닐린 화합물(50) 400mg(3.2mmol)을 피리딘 4ml에 용해시키고, 0℃에서 벤질클로로포메이트 0.68ml(4.8mmol)을 한방울씩 적가하여 반응을 하였으며, 반응 혼합물은

0℃에서 20분간 저어준 후, 에탄올 0.2ml로 반응을 종료하였다. 물로 희석하여 여과한 후, 잔사물은 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 에틸아세테이트/헥산=1:10)로 분리 및 정제하여 옅은 분홍색의 고체인 벤질 N-(2-플루오로-4-메틸페닐)카바메이트 화합물(51) 730mg(수율 88%)을 수득하였다.

275> 녹는점: 66 °C

276>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.93 (bt, 1 H), 7.3-7.45 (m, 5 H, Ph), 6.86-6.93 (m, 2 H), 6.80 (bs, 1 H, NH), 5.21 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 2.30 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

277> 실시예 39. 벤질 N-[4-(브로모메틸)-2-플루오로페닐]카바메이트 화합물(52) 제조

278> 벤질 N-(2-플루오로-4-메틸페닐)카바메이트 화합물(51) 500mg이 용해된 디클로로메탄 8 ml 용액에 NBS 360mg(2.02mmol)과 촉매로 AIBN을 처리하고, 반응 혼합물은 300와트 할로겐 램프하에서 2시간 30분정도 환류추출하였으며, 실온에서 냉각하여 탈수하였다. 잔사물은 컬럼 크로마토그래피(전개용매:에틸아세테이트/헥산 =

279> 1:10)로 분리 및 정제하여 진한 회색 고체인 벤질 N-[4-(브로모메틸)-2-플루오로페닐]카바메이트 화합물(52) 268mg(수율 41%)를 수득하였다.

280> 녹는점 : 95-96 °C

281>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 8.10 (bt, 1 H,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ), 7.35-7.45 (m, 5 H, Ph), 7.10-7.16 (m, 2 H), 6.94 (bs, 1 H, NH), 5.22 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.43 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ )

32> 실시예 40. *tert*-부틸 N-[(*tert*-부톡시카보닐)옥시]-N-{4-[(벤질옥시)카보닐아미노]-3-플루오로벤질}카바메이트 화합물(53) 제조

83> *tert*-부틸-N-(*tert*-부톡시카보닐옥시)카바메이트 224mg(0.96 mmol)이 용해된 DMF 2mL에 용해된 용액에 수소화나트륨 38mg(0.96mmol)을 0℃에서 반응하여 실온에서 20분동안 저어주었으며, 디클로로메탄에 용해된 벤질 N-[4-(브로모메틸)-2-플루오로페닐]카바메이트 화합물(52) 250mg(0.74mmol)을 한방울씩 첨가한 후, 1시간동안 저어주었다. 농축후, 잔존하는 혼합물은 컬럼 크로마토그래피(전개용매:에틸아세테이트/헥산=1:5)로 분리 및 정제하여 노란 오일의 *tert*-부틸 N-[(*tert*-부톡시카보닐)옥시]-N-{4-[(벤질옥시)카보닐아미노]-3-플루오로벤질}카바메이트 화합물(53) 355mg(수율 98%)을 수득하였다.

284> <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.06 (bt, 1 H), 7.35-7.45 (m, 5 H, Ph), 7.05-7.12 (m, 2 H), 6.89 (bs, 1 H, NH), 5.22 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.68 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>NO), 1.48 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.47 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

285> 실시예 41. *tert*-부틸 N-(4-아미노-3-플루오로벤질)-N-[(*tert*-부톡시카보닐)옥시]카바메이트 화합물(54) 제조

286> *tert*-부틸 N-[(*tert*-부톡시카보닐)옥시]-N-{4-[(벤질옥시)카보닐아미노]-3-플루오로벤질}카바메이트 화합물(53) 350mg(0.714mmol)과 10% Pd-C 35mg을 메탄올 8mL에 용해시키고, 실온에서 1시간동안 수소조건하에서 수소화 반응을 하였으며, 여과 후, 여과물은 감압농축하였고, 잔사물은 헥산을 사용하여 결정화하여 아이보리색의 고체인 *tert*-부틸 N-(4-아미노-3-플루오로벤질)-N-[(*tert*-부톡시카보닐)옥시]카바메이트 화합물(54) 232mg(수율 91%)을 수득하였다.

7> 녹는점 : 105-106 °C

8>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 6.99 (dd, 1 H,  $J = 1.6, 12$  Hz), 6.90 (dd, 1 H,  $J = 1.6, 8.1$  Hz), 6.71 (t, 1 H,  $J = 8.8$  Hz), 4.61 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{NO}$ ), 3.70 (bs, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 1.48 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.47 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )

39> 실시예 42. *tert*-부틸

*N*-[(*tert*-부톡시카보닐)옥시]-*N*-[3-플루오로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질]카바메이트 화합물 (55, SU-576) 제조

90> *tert*-부틸-*N*-(4-아미노-3-플루오로벤질)-*N*-[(*tert*-부톡시카보닐)옥시]카바메이트 화합물 (54) 210mg(0.59mmol)이 용해된 냉각된 피리딘 2ml 용액에 메탄술폰닐클로라이드 0.09ml (1.178mmol)을 한방울씩 적가하였으며, 0°C에서 30분 동안 저어주었다. 반응 혼합물은 컬럼 크로마토그래피(전개용매:에틸아세테이트/헥산=1:2)로 분리 및 정제하여 헥산과 디에틸에스테르로 결정화하여 *tert*-부틸-*N*-[(*tert*-부톡시카보닐)옥시]-*N*-[3-플루오로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질]카바메이트 화합물(55, SU-576) 238mg(수율 93%)을 수득하였다.

391> 녹는점: 112 - 113 °C

392>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 7.53(t, 1 H,  $J = 8.25$  Hz), 7.12-7.2(m, 2 H), 6.90(bs, 1 H, NH), 4.73(s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{NO}$ ), 3.02(s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 1.49 s, 18 H)

293> 실시예 43. *N*-[3-플루오로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질]히드록실아민 화합물(56) 제조

145> *tert*-부틸-N-[(*tert*-부톡시카보닐)옥시]-N-[3-플루오로-4-(메틸술폰아미노)벤질]카바메이트 화합물(55, SU-576) 225mg(0.518ml)이 용해된 디클로로메탄 10ml 냉각 용액에 삼불화아세트산 2ml를 0℃에서 적가하여 실온에서 50분동안 저어주었다. 혼합물은 실온 이하에서 탈수하였으며, 진공펌프로 농축하였고, 잔사물은 에틸아세트로 용해하여 수회 동안 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하였다. 유기층은 황산마그네슘으로 건조하고 감압농축하여 오일형태인 N-[3-플루오로-4-(메틸술폰아미노)벤질]히드록실아민 화합물(56)을 수득하였다.

95> <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.56 (m, 1 H), 7.1-7.3 (m, 2 H), 7.02 (bs, 1 H, NHSO<sub>2</sub>), 4.85 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>NOH), 2.94 (s, 3 H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

196> 실시예 44. 4-(*tert*-부틸벤질)이소티오시아네이트 화합물(57) 제조

197> 4-*tert*-부틸벤질아민 1g(6.13mmol)과 트리에틸아민 1.29ml(9.20mmol)이 용해된 디클로로메탄 20ml 냉각 혼합 용액에 1,1-티오-디-2-피리돈 1.42g(6.13mmol)을 0℃에서 넣어 반응하였으며, 실온에서 20분간 저어주고, 감압농축하였다. 잔사물은 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 에틸아세테이트/헥산=1:10)로 분리 및 정제하여 흰색의 고체인 4-(*tert*-부틸벤질)이소티오시아네이트 화합물(57) 0.755g(수율 60%)을 수득하였다.

298> 녹는점: 47.3 °C

299> <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.40 (dt, 2 H, *J* = 2.2, 8.6 Hz, Ar), 7.24 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz, Ar), 4.67 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.32 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

300> 실시예 45. 4-(*tert*-부틸벤질)이소티오시아네이트 화합물(58) 제조

- 11> 4-*tert*-부틸벤질아민 1g(6.13 mmol)이 용해된 톨루엔 10ml 용액에 트리포스젠 2.48g(9.20mmol)로 반응하였으며, 반응 혼합물은 100℃에서 20분간 환류추출하여 감압농축하였다. 잔사물은 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 에틸아세테이트/헥산=1:10)로 분리 및 정제하여 무색의 오일인 4-(*tert*-부틸벤질)이소티오시아네이트 화합물(58) 0.859g(수율 74%)을 수득하였다.
- 02>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.39 (dt, 2 H,  $J = 2.2, 8.6$  Hz, Ar), 7.23 (d, 2 H,  $J = 8.6$  Hz, Ar), 4.43 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.31 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).
- 303> 실시예 46. 펜타플로로페닐 2-(4-*tert*-부틸페닐)아세테이트 화합물(59) 제조
- 304> (4-*tert*-부틸페닐)아세트산 1g(5.20 mmol), 펜타플로로페놀 1.15g(6.24 mmol)과 촉매인 디메틸아미노피리딘이 용해된 디클로로메탄 30ml 냉각 혼합 용액에 디사이클로헥실카보디이미드 1.0M 용액 6.24ml(6.24mmol)를 0℃에서 넣어 실온에서 16시간동안 저어주었으며, 반응 혼합물은 감압농축하여 에테르로 희석하고 여과한 후, 여과물은 감압농축하였다. 잔사물은 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 에틸아세테이트/헥산=1:10)로 분리 및 정제하여, 무색의 오일인 펜타플로로페닐 2-(4-*tert*-부틸페닐)아세테이트 화합물(59) 1.86g(수율 100%)을 수득하였다.
- 305>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.40 (dt, 2 H,  $J = 2.2, 8.3$  Hz, Ar), 7.28 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz, Ar), 3.94 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.32 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).
- 306> 실시예 47. N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아 화합물(60) 제조

307> N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질]히드록실아민 화합물(49) 165mg(0.5mmol)과 디이소프로필 에틸아민 0.13ml(0.75 mmol)를 DMF 3 ml에 넣고 1시간동안 실온에서 저어주었으며, 혼합물은 상기의 화합물 57(0.5 mmol)을 넣어주고 실온에서 20시간동안 저어주었다. 반응 혼합물은 물로 희석하였으며, 수회동안 에틸아세테이트로 추출한 후, 유기층은 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하며, 감압농축하였다. 잔사물은 컬럼 크로마토그래피(전개용매:에틸아세테이트/헥산=2:1)로 분리 및 정제하여 흰색 고체인 N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아 화합물(60) (수율:90%)을 수득하였다(표 5 참조).

308> 녹는점: 124 °C

309>  $^1\text{H-NMR}$ (acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 8.77 (bs, 1 H, N-OH), 8.22 (t, 1 H,  $J = 6.0$  Hz, NHCS), 7.25-7.45 (m, 8 H), 5.34 (s, 2 H, HONCH<sub>2</sub>Ar), 4.84 (d, 2 H,  $J = 6.0$  Hz, ArCH<sub>2</sub>NH), 2.97 (s, 3 H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.29 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

310> MS  $m/z$ : 422 (MH<sup>+</sup>)

311> 실시예 48. N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질]우레아 화합물(62) 제조

312> N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질]히드록실아민 화합물(49) 165mg(0.5mmol)과 디이소프로필 에틸아민 0.13ml(0.75 mmol)를 DMF 3 ml에 넣고 1시간동안 실온에서 저어주었으며, 혼합물은 상기의 화합물 58(0.5 mmol)을 넣어주고 실온에서 20시간동안 저어주었다. 반응 혼합물은 물로 희석하였으며, 수회동안 에틸아세테이트로 추출한 후, 유기층은 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하며, 감압농축하였다. 잔사물은 컬럼 크로마토그래피(전개용매:에틸아세테이트/헥산



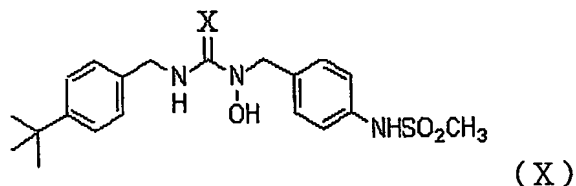
=2:1)로 분리 및 정제하여 흰색 고체인 N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질]우레아 화합물(62)(수율 74%)을 수득하였다(표 5 참조).

13> 녹는점: 125 °C

14>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz), 7.27 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz), 7.18 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz), 7.10 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz), 6.76 (bs, 1 H, NH), 6.69 (bs, 1 H, OH), 6.29 (t, 1 H,  $J = 5.8$  Hz, NH), 4.59 (s, 2 H,  $\text{HONCH}_2\text{Ar}$ ), 4.36 (d, 2 H,  $J = 5.8$  Hz,  $\text{ArCH}_2\text{NH}$ ), 2.96 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 1.29 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

15> MS  $m/z$  : 406 ( $\text{MH}^+$ )

316> 【화학식 14】



317>

【표 5】

| 화합물군 | 화합물 | X | 수율(%) | 스펙트럼 데이터  |
|------|-----|---|-------|---|
| V    | 60  | S | 80    | $^1\text{H}$ NMR (acetone- $d_6$ ) $\delta$ 8.77 (bs, 1 H, N-OH), 8.22 (t, 1 H, $J = 6.0$ Hz, NHCS), 7.25-7.45 (m, 8 H), 5.34 (s, 2 H, HONCH <sub>2</sub> Ar), 4.84 (d, 2 H, $J = 6.0$ Hz, ArCH <sub>2</sub> NH), 2.97 (s, 3 H, SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.29 (s, 9 H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).  |
|      | 62  | O | 74    | $^1\text{H}$ NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.32 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.27 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.18 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.10 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 6.76 (bs, 1 H, NH), 6.69 (bs, 1 H, OH), 6.29 (t, 1 H, $J = 5.8$ Hz, NH), 4.59 (s, 2 H, HONCH <sub>2</sub> Ar), 4.36 (d, 2 H, $J = 5.8$ Hz, ArCH <sub>2</sub> NH), 2.96 (s, 3 H, SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.29 (s, 9 H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ). |

318> 실시예 49. N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아 화합물(61) 제조

319> N-[4-(메틸술폰아미노)벤질]히드록실아민 화합물(49) 165mg(0.5mmol)과 디이소프로필 에틸아민 0.13ml(0.75 mmol)를 DMF 3 ml에 넣고 1시간동안 실온에서 저어주었으며, 혼합물은 상기의 화합물 26(0.5 mmol)을 넣어주고 실온에서 20시간동안 저어주었다. 반응 혼합물은 물로 희석하였으며, 수회동안 에틸아세테이트로 추출한 후, 유기층은 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하며, 감압농축하였다. 잔사물은 컬럼 크로마토그래피(전개용매:에틸아세테이트/헥산=2:1)로 분리 및 정제하여 흰색 고체인 N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아 화합물(61) (수율 35%)를 수득하였다(표 6 참조).

320> 녹는점 : 49 °C

12>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.37 (d, 2 H,  $J = 7.6$  Hz), 7.14 (d, 2 H,  $J = 7.6$  Hz), 6.88-7.1 (m, 3 H, Ph and NH), 6.6-6.7 (bs, 2 H, NH), 5.24 (m, 2 H,  $\text{HONHCH}_2\text{Ar}$ ), 4.12 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 3.86 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 3.73 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.50 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.97 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 2.6-2.75 (m, 2 H,  $\text{CHCH}_2\text{Ar}$ ), 2.38 (m, 1 H,  $\text{CHCH}_2\text{Ar}$ ), 2.21-2.23 (d, 6 H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 1.23 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

12> IR (KBr): 3244, 1715, 1514, 1457, 1398, 1329, 1286, 1154  $\text{cm}^{-1}$

13> Mass  $m/z$ : 536 ( $\text{MH}^+$ )

24> 실시예 50. N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[3-플로로-4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아 화합물(64) 제조

25> N-[3-플루오로-4-(메틸술폰아미노)벤질]히드록실아민 화합물(56) 165mg

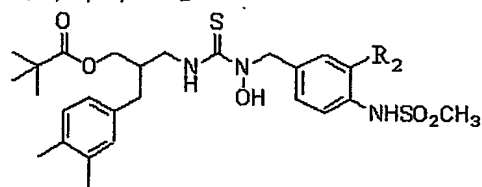
26> (0.5mmol)과 디이소프로필에틸아민 0.13ml(0.75 mmol)를 DMF 3 ml에 넣고 1시간동안 실온에서 저어주었으며, 혼합물은 상기의 화합물 26(0.5 mmol)을 넣어주고 실온에서 20시간동안 저어주었다. 반응 혼합물은 물로 희석하였으며, 수회동안 에틸아세테이트로 추출한 후, 유기층은 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하며, 감압농축하였다. 잔사물은 컬럼 크로마토그래피(전개용매:에틸아세테이트/헥산=2:1)로 분리 및 정제하여 무색의 오일인 N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[3-플로로-4-(메틸술폰아미노)벤질]티오우레아 화합물(64) (수율 41%)을 수득하였다(표 6 참조).

327>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.45 (t, 1 H,  $J = 8.25$  Hz), 7.31 (m, 1 H), 7.12-7.25 (m, 2 H), 6.9-7.05 (m, 2 H), 6.70 (bs, 1 H, NH), 5.20 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{NOH}$ ), 4.12 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ),

3.86 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>OCO), 3.75 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>NH), 3.48 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>NH), 3.00 (s, 3 H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.6-2.8 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>Ar), 2.36 (m, 1 H, CH), 2.2-2.3 (m, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1.23 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.22 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

128> MS  $m/z$  : 554 (MH<sup>+</sup>)

129> 【화학식 15】



(X I)

130> 【표 6】

| 화합물군 | 화합물 | R <sub>2</sub> | 수율(%) | 스펙트럼 데이터  |
|------|-----|----------------|-------|---|
| V    | 61  | H              | 74    | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.32 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.27 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.18 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.10 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 6.76 (bs, 1 H, NH), 6.69 (bs, 1 H, OH), 6.29 (t, 1 H, $J = 5.8$ Hz, NH), 4.59 (s, 2 H, HONCH <sub>2</sub> Ar), 4.36 (d, 2 H, $J = 5.8$ Hz, ArCH <sub>2</sub> NH), 2.96 (s, 3 H, SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.29 (s, 9 H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).  |
|      | 64  | F              | 41    | <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 7.45 (t, 1 H, $J = 8.25$ Hz), 7.31 (m, 1 H), 7.12-7.25 (m, 2 H), 6.9-7.05 (m, 2 H), 6.70 (bs, 1 H, NH), 5.20 (m, 2 H, CH <sub>2</sub> NOH), 4.12 (m, 1 H, CH <sub>2</sub> OCO), 3.86 (m, 1 H, CH <sub>2</sub> OCO), 3.75 (m, 1 H, CH <sub>2</sub> NH), 3.48 (m, 1 H, CH <sub>2</sub> NH), 3.00 (s, 3 H, SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.6-2.8 (m, 2 H, CH <sub>2</sub> Ar), 2.36 (m, 1 H, CH), 2.2-2.3 (m, 6 H, 2 x CH <sub>3</sub> ), 1.23 (s, 9 H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.22 (s, 9 H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) |

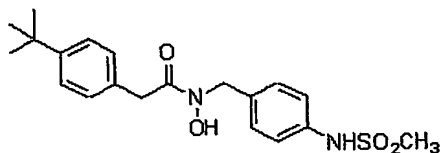
1> 실시예 51. N-히드록시-N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질]-2-(4-*tert*-부틸페닐)아세트아마이드 화합물(63) 제조

12> N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질]히드록실아민 화합물(49) 165mg(0.5mmol)과 디이소프로필 에틸아민 0.13ml(0.75 mmol)를 DMF 3 ml에 넣고 1시간동안 실온에서 저어주었으며, 혼합물은 상기의 화합물 59(0.5 mmol)를 넣어주고 실온에서 20시간동안 저어주었다. 반응 혼합물은 물로 희석하였으며, 수회동안 에틸아세테이트로 추출한 후, 유기층은 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하며, 감압농축하였다. 잔사물은 컬럼 크로마토그래피(전개용매:에틸아세테이트/헥산=2:1)로 분리 및 정제하여 흰색 고체인 N-히드록시-N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질]-2-(4-*tert*-부틸페닐)아세트아마이드 화합물(63)(수율 38%)을 수득하였다(표 7 참조).

33>  $^1\text{H-NMR}$ (acetone- $\text{d}_6$ )  $\delta$  7.32 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz), 7.25 (s, 4 H), 7.21 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz), 4.76 (s, 2 H,  $\text{HONCH}_2\text{Ar}$ ), 3.80 (s, 2 H,  $\text{ArCH}_2\text{CO}$ ), 2.96 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 1.28 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

34> MS  $m/z$  : 391 ( $\text{MH}^+$ )

35> 【화학식 16】



36>

【표 7】

| 화합물군 | 화합물 | 수율(%) | 스펙트럼 데이터  |
|------|-----|-------|---|
| VI   | 63  | 38    | <sup>1</sup> H NMR (acetone-d <sub>6</sub> ) δ 7.32 (d, 2 H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.25 (s, 4 H), 7.21 (d, 2 H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 4.76 (s, 2 H, HONCH <sub>2</sub> Ar), 3.80 (s, 2 H, ArCH <sub>2</sub> CO), 2.96 (s, 3 H, SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.28 (s, 9 H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ). |

## 337&gt; 참조예 1. 바닐로이드 수용체 친화력(binding affinity) 측정 실험

338>        상기의 실시예 1 내지 51에서 제조된 화합물의 생물학적 효능을 검색하기 위하여 바닐로이드 수용체-1(vanilloid receptor-1, VR-1)에 대한 친화력을 측정하였다.

## 339&gt;    1) 세포배양

340>        VR1의 cDNA (pUHG102 VR1 plasmid)가 감염되어 테트라사이클린의 투여 여부에 따라 VR1의 발현을 조절할 수 있는 중국 햄스터 난소(Chinese Hamster Ovary, CHO, ATCC; 미국 세포주 은행 No. CCL-61) 세포로서, 배지에서 테트라사이클린을 제거하면 VR1의 발현이 유도되어지는 테트라사이클린 온/오프 시스템(pTet Off regulatory plasmid, Clontech사, 미국)을 이용하였다. 안정한 세포주를 확립하기 위하여 푸로마이신 10 $\mu$ g/ml로 선택하였으며, 테트라사이클린(시약번호; T-7660, Sigma-Aldrich사, 미국) 1 $\mu$ g/ml이 포함되어진 배지에서 유지되어졌다. VR1 결합 시험을 위해서는 48시간 전에 테트라사이클린을 제거한 후 세포배양하였으며, 테트라사이클린이 없는 배지를 사용하여 T75 플라스크에 세포를 깔은 후, 약 90% 밀도가 될 때까지 세포를 배양하였고, 생리식염수(PBS)로 한번 세척한 후, 5mM EDTA를 포함한 생리식염수를 이용하여 세포들을 수집하였으며, 수집된 세포를 가볍게 원심분리하여 침전물을 얻은 후 사용할 때까지 -20 °C에 보관하였다.

41> 2) 수용체 친화력 측정 (Competition binding assay)

42> [3H]레시니페라톡신(RTX)을 이용한 결합 연구는 살라시 등에 의해 발표한 것을 근거로 수행하였다(Szallasi et al.; *Pharmacol. Exp. Ther.*, 262, pp883-888, 1992).

43> 80pM [3H]RTX, 여러 가지 농도의 경쟁적 결합물질, BSA(Cohn fraction V) 0.25 mg/ml,  $5 \times 10^4$  내지  $5 \times 10^5$  VR1과 발현 세포를 포함하고 있는 결합시험 혼합물은 최종 부피가 450 $\mu$ l인  $Ca^{2+}$ 와  $Mg^{2+}$ 과 BSA 0.25mg/ml를 포함한 생리식염수에 섞여져 있다. 비특이적 결합 (Non-specific binding)은 100nM의 비방사성 RTX를 함께 섞어 준 후 측정하였으며, 얼음에 꽂아 두었던 반응 혼합물을 37 $^{\circ}C$ 에서 60분간 방치하여 반응을 일어나게 하고, 다시 얼음에 꽂음으로써 반응을 종료시켰다. 세포막의 VR1에 결합한 RTX는 원심분리기(12 benchtop centrifuge, Beckman사)를 사용하여 15분간 최고 속도로 원심분리를 하여 막부분을 침전시켜서 결합하지 않은 RTX와 분리시켰으며, 이렇게 분리된 침전물을 포함한 튜브의 끝을 잘라서 신틸레이션 카운터(LS 6500, Beckman-Coulter사, 미국)를 사용하여 방사선 동위원소의 양을 측정하였다. 평형 결합 계수(equilibrium binding parameter)인 평형상수( $K_i$ ), 최대결합계수( $B_{max}$ ) 및 협력활성(cooperativity) 등은 오리진 6.0(Origin, MicroCal사) 프로그램을 사용하여 힐(Hill) 방정식에 대입하여 결정하였다.

344> 3) 화합물 샘플제조

345> 초기 화합물은 디메틸설폭사이드(dimethyl sulfoxide, DMSO)에 용해하였으며, 결합 시험을 위해서  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  및 BSA 0.25mg/ml를 포함한 생리식염수에 희석하였다.

346> 실험에 1. 바닐로이드 수용체 칼슘유입 실험

347> 효현제/길항제로서의 활성을 측정하기 위해 칼슘유입(calcium influx) 실험을 수행하였다.

348> 특정 분자가 전체 또는 부분 효현제인지를 확인하기 위하여, VR1과 발현하는 CHO세포를 테트라사이클린 온/오프 시스템을 이용하여  $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -흡입량 실험을 수행하였다. 세포를 20 내지 40% 정도의 밀도로 24 웰 플레이트에 갈아서 배양하며, 다음날 VR1의 발현을 유도하기 위하여 테트라사이클린이 제거된 배지로 갈아주고, VR1의 발현 유도 후, 36 내지 40시간 후에 실험을 수행하였다.

349>  $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -흡입량을 측정하기 위해서, 세포를 37°C에서 10분간 총 부피가 500 $\mu\text{l}$ 의 1.8mM 염화칼슘을 포함하는 무혈청의 DMEM(Dulbecco's modified Eagles medium, Gibco-BRL, Invitrogen 사, 미국)에서 배양하며, 이 때 배지에 BSA 0.25 mg/ml, 1 Ci/ml  $^{45}\text{Ca}$ (5-30 Ci/g을 ICN, ICN biomedical사, 미국)를 넣어 주고 다양한 농도의 화합물을 첨가하여 주며 그 정도를 측정하였다. 10분 배양 후, 1.8mM 염화칼슘을 포함하는 차가운 생리식염수를 이용하여 3번 세포를 세척하고, 세포 내에 침투하지 않은 남아 있는  $^{45}\text{Ca}$ 를 제거하였다. 400 $\mu\text{l}$  RIPA 완충액(조성 : 50mM 트리스 pH 7.4; 150mM 염화나트륨; 1% 트리톤 X-100; 0.1% SDS; 1% 소듐 데옥시콜레이트)을 각각의 웰에 넣어서 세포를 터뜨린 후 20분간 플레이트를 서서히 흔들어 주었으며, 300 $\mu\text{l}$ 의 세포용해물을 각 웰로부터 꺼내어 각각의 바이알에 담은 후, 신틸레이션 카운터를 사용하여 방사선 동위원소의 활성도를 측정하였다. 이 때, 각 실험당 한 농도에 4개의 웰을 사용하여 수행



하였으며, 얻어진 데이터들은 힐 방정식에 대입하여 그 값을 분석하였고, 적어도 한 개의 화합물에 대하여 3번의 실험이 실행되어졌다.

350> 길항제로서의 활성을 측정하기 위하여,  $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -흡입량을 자극하기 위한 혼합물에 50nM의 캡사이신이 더하여졌으며 효현제 활성도 측정과 동일한 방법으로 그 활성을 측정하였다. 만일 특정 화합물이 10  $\mu\text{M}$ 의 농도까지 더하였을 경우에도 캡사이신에 의하여 유도되어지는 활성을 바꾸지 못하였다면 이 화합물은 전체 효현제로 간주하였으며, 각 화합물의 바닐로이드 수용체 친화력 및 칼슘유입실험 결과를 하기의 표 8에 나타내었다(표 8 참조).

351> 【표 8】

| 화합물  | 화합물 코드   | Ki(nM)<br>(VR1/CHO) | EC <sub>50</sub> (nM)<br>(VR1/CHO) | IC <sub>50</sub> (nM)<br>(VR1/CHO) |
|------|----------|---------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 캡사이신 |          | 1350(±50)           | NE                                 | 520(±12)                           |
| 28   | JYL-1627 | 1092(±45)           | NE                                 | 470.2(197.8)                       |
| 29   | MY-594   | 926(±74)            | 2008(±198)                         | NE                                 |
| 30   | SU-190   | 802(±187)           | >7062                              | NE                                 |
| 31   | MY-546   | 1308.3(±209.8)      | NE                                 | 579(±42.5)                         |
| 32   | MY-570   | 1328.4(±111.1)      | NE                                 | 635(±1.8)                          |
| 33   | SU-308   | 1920.8(±333.7)      | 12340(±2922)                       | NE                                 |
| 34   | SU-306   | 2271.6(±731.9)      | NE                                 | NE                                 |
| 35   | SU-66    | 1041.8(±72.8)       | 1233                               | 212.5(±85.3)                       |
| 36   | MY-650   | 396(±62)            | 809(±126)                          | NE                                 |
| 37   | SU-154   | 211.6(±39.6)        | NE                                 | 93.67(±4)                          |
| 38   | SU-288   | 623.5(±152.3)       | 1352(±136)                         | NE                                 |
| 39   | SU-276   | 220.6(±54.5)        | NE                                 | 757.4(±65)                         |
| 40   | SU-552   | 535.6(±89.1)        | weak                               | NE                                 |
| 41   | SU-530   | 404.8(±15.2)        | weak                               | weak                               |
| 45   | JYL-1635 | 6375.3(±3059)       | 3504(±1387)                        | 6589(±1986)                        |
| 60   | JYL-1371 | 4257(±372)          | NE                                 | 465(±103)                          |
| 61   | LJO-310  | 481.1(±66.9)        | weak                               | weak                               |
| 62   | JYL-1453 | 3495(±621)          | 1055.4(±35.4)                      | NE                                 |
| 63   | JYL-1455 | 5309(±725)          | 1963(±402)                         | NE                                 |
| 64   | SU-578   | 545.8(±52.7)        | weak                               | NE                                 |

352> 실험예 3. 진통효과 실험 (초산-유도 라이팅 테스트)

- 53> 본원 제조방법으로 제조된 화합물들의 진통제로서의 효능을 검색하기 위한 진통 효과 실험으로서, 초산 유도 라이팅(acetic acid-induced writhing test) 시험법을 응용하여 시험하였다(Lee, J. W., *Bioorg. Med. Chem.* pp19-31, 2001).
- 54> 평균 체중 25g의 웅성 ICR 마우스(CD-1; Biogenomics사, 한국)를 12시간 명암주기로 조절된 환경(명주기는 오전 6시에서 오후 6시로 설정)에서 물과 먹이를 자유롭게 먹을 수 있도록 사육해 실험에 이용하였으며, 온도와 습도는 각각  $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 와  $50 \pm 5\%$ 를 유지하였다.
- 55> 마우스는 실험 시작하기 30분전에 실험방에 미리 두어 환경에 적응하도록 하였으며, 그 후 마우스는 화학적 자극제인 초산을 1.2% 생리식염수에 조제해 개체당 0.3ml를 복강주사로 투여하고, 투명한 아크릴 상자(15x15x15 cm)에 넣은 5분 후부터 20분간 뒤틀림 반응(abnormal stretching)의 횟수를 측정하였다. 동물은 한 농도당 10마리를 사용하였으며, 약물은 1:1:8의 비를 갖는 에탄올/트윈-80/생리식염수 혹은 1:1:8의 비를 갖는 크레모포(cremophor) EL/DMSO/증류수(10/10/80)의 혼합 용매에 녹여 초산투여 30분전에 0.2ml 복강 투여하였다. 각각의 약물들의 효과는 4 내지 7개의 각각 다른 농도에서 실험하였으며, 용해용 용매만 투여한 대조군에서의 동물의 평균 뒤틀림 횟수를 35로 하여 기준으로 삼았고, 약물 투여군에서의 뒤틀림 횟수의 감소를 진통효과의 지표로 활용하였다. 진통효과의 지표(eff)는 하기의 수학적 1과 같이 정의하였다.
- 356> 【수학적 1】 진통효과(eff) =  $100 - ((\text{약물투여군의 뒤틀림 횟수} / \text{대조군의 뒤틀림 횟수}) \times 100)$

357> 각각의 약물에 대한 진통효과 결과는 ED<sub>50</sub>값으로 나타내었으며, ED<sub>50</sub>값은 약물의 농도 반응 그래프를 이용하여 용해용 용매만 투여한 대조군의 뒤틀림 횟수와 비교하여 50% 감소를 나타내는 값에서의 농도로 정의하였으며, 각 화합물의 진통효과를 하기의 표 9에 나타내었다.

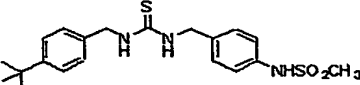
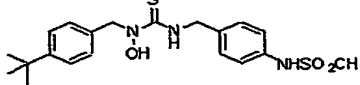
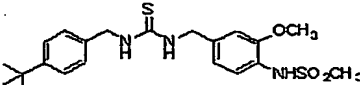
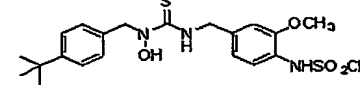
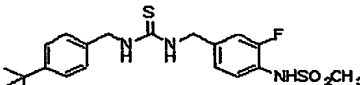
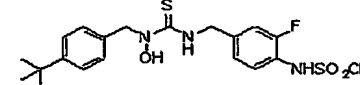
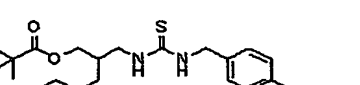
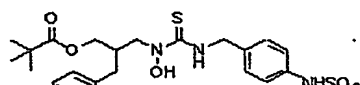
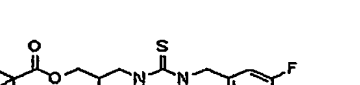
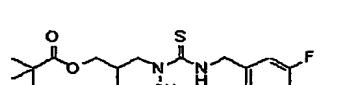
358> 【표 9】

| 티오우레아  | ED <sub>50</sub> ( $\mu$ g/kg) | N-하이드록시 티오우레아 | ED <sub>50</sub> ( $\mu$ g/kg) |
|--|--------------------------------|---------------|--------------------------------|
| KJM-429  | 1,410 ( $\pm$ 320)             | 28(JYL-1627)  | 1,560 ( $\pm$ 270)             |
| JYL-511  | 0.022 ( $\pm$ 0.118)           | 29(MY-594)    | 0.103 ( $\pm$ 0.061)           |
| SC-0030  | 1.257 ( $\pm$ 0.0074)          | 30(SU-190)    | 1.072 ( $\pm$ 0.151)           |
| JYL-827  | 2,620 ( $\pm$ 380)             | 35(SU-66)     | 2,600 ( $\pm$ 100)             |
| JYL-1433   | 7.429 ( $\pm$ 0.4)             | 37(SU-154)    | 0.065 ( $\pm$ 0.056)           |
| <참고> 케토롤락(Ketorolac) ED <sub>50</sub> ( $\mu$ g/kg) = 2820 |                                |               |                                |

359> 실험 결과, 선행특허인 한국특허출원 제 2001-50093의 티오우레아계 화합물인 JYL-827, JYL-1433과 비교할 때, 나머지 부분은 그대로 유지하고 티오우레아기 대신 N-히드록시티오우레아로 변환한 화합물인 35 (SU-66), 37 (SU-154)가 상대적으로 더욱 우수한 진통 효과를 나타내고 있는데, 즉, 37 (SU-154) > JYL-1433, 35 (SU-66) > JYL-827 (표 10 참조)의 결과를 나타내었으며, 특히 화합물 37 (SU-154)의 경우 지금까지의 알려진 진통제 중 가장 강력한 진통효과를 보이는 화합물 중 하나로 현재 수술 후 환자 진통제로 사용되고 있는 케토롤락 (Ketorolac)에 비해 43,000배 수준에 달하는 것으로 계산되었다(표 10 및 도 1 참조).

360>

【표 10】

| 티오우레아   | N-히드록시 티오우레아   |
|---|--|
| <br>KJM-429    | <br>JYL-1627 (28) |
| <br>JYL-1511   | <br>MYL-594 (29)  |
| <br>SC-0030    | <br>SU-190 (30)   |
| <br>JYL-827   | <br>SU-66 (35)   |
| <br>JYL-1433 | <br>SU-154 (37) |

361> 결과적으로, 본원에서 제조한 바닐로이드 수용체-1(VR-1)에 대한 길항제로서 신규한 N-하이드록시 티오우레아, 우레아 및 아미드계 유도체 화합물이 통증 및 염증성 질환 등에 효과적으로 사용될 수 있음을 확인할 수 있었다.

#### 362> 실험예 4. 독성 실험

363> 본원에서 제조된 화합물들의 독성을 시험하기 위하여, 동물실험을 수행하였다.

364> 25±5g의 ICR계 마우스(중양실험동물)와 235±10g의 특정병원부재(SPF) 스프라그-도올리 (Sprague Dawley, Biogenomics사) 래트를 각각 3마리씩 3군으로 나누어 본 발명의 화합물 35 및 37을 각각 20mg/kg, 10mg/kg, 1mg/kg의 용량으로 복강투여한 후 24시간 동안 독성여부를 관찰하였다.

365> 실험 결과, 3군 모두에서 사망한 예를 전혀 관찰할 수 없었고, 체중 증가, 사료 섭취량 등에서 외견상 대조군과 별다른 증상을 찾아볼 수 없었다. 따라서 N-하이드록시 티오우레아, 우레아 및 아미드계 유도체 화합물의 경우 안전한 약물임을 확인할 수 있었다.

366> 본 발명의 N-하이드록시 티오우레아, 우레아 및 아미드계 유도체 화합물은 아래와 같은 제형으로 투여할 수 있으며, 아래의 제제 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 이에 의해 본 발명의 내용이 제한되는 것은 아니다.

367> 제제예 1. 산제의 제조

368> 화합물 35의 건조분말 500mg

369> 옥수수전분 100mg

370> 유 당 100mg

371> 탈 크 10mg

372> 상기의 성분들을 혼합하고 기밀 포에 충전하여 산제를 제조한다.

373> 제제예 2. 정제의 제조

374> 화합물 37의 건조분말 100mg

375> 옥수수전분 100mg

376> 유 당 100mg

377> 스테아린산 마그네슘 2mg

378> 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

379> 제제예 3. 캡슐제의 제조

380> 화합물 35의 건조분말 50mg

381> 유 당 50mg

382> 스테아린산 마그네슘 1mg

383> 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 타정하여 젤라틴 캡슐에 충전하여 제조한다.

384> 제제예 4. 주사제의 제조

385> 화합물 37의 건조분말 10mg

386> 주사용 멸균 증류수 적량

387> pH 조절제 적량

388> 통상의 주사제의 제조방법에 따라서 활성성분을 주사용 증류수에 용해하고 pH를 약 7.5로 조절한 다음 전체를 주사용 증류수로 2ml 용량의 앰플에 충전하여 멸균시켜서 주사제를 제조한다.

3> 제제예 5. 액제의 제조

0> 화합물 35의 건조분말 1g

1> 이성화 당 10g

12> 서 당 10g

13> 레몬향 적량

14> 정제수 적량

35> 통상의 액제의 제조방법에 따라서 정제수에 각각의 성분을 가하고 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 정제수를 가하여 전체를 100ml로 조절한 후 갈색병에 충전하여 멸균시켜서 액제를 제조한다.

96> 상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 수요계층, 수요국가, 사용 용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 변형 실시하여도 무방하다.

【발명의 효과】

397> 본 발명의 신규한 N-하이드록시 티오우레아, 우레아 및 아미드계 (N-hydroxy thiourea, urea and amide) 유도체 화합물 및 이를 함유하는 약학조성물은 바닐로이드 수용체-1(Vanilloid Receptor-1; VR1)에 대한 길항제로서 작용할 뿐만 아니라, 진통활성이 탁월하여 통증, 급성 통증, 만성 통증, 신경병적 통증, 수술후 통증, 편두통, 관절통, 신경병증, 신경손상, 당뇨병성 신경병, 신경변성 질환, 신경성 피부질환, 뇌졸중, 방광과민증, 과민성

20063414

출력 일자: 2003/10/25

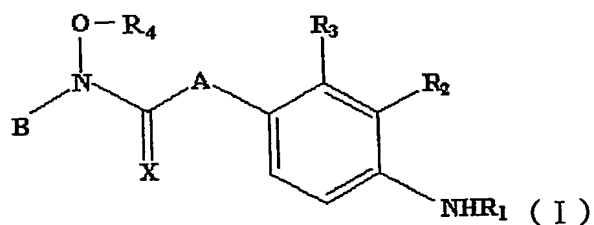
장증후군, 천식과 만성폐색성 폐질환 등 호흡기 이상, 피부, 눈, 점막의 자극, 위-십이지장 궤양, 염증성 장 질환 및 염증성 질환 등의 예방 및 치료에 효과적인 무독성 진통제로 유용하게 사용될 수 있다.



## 【특허청구범위】

## 【청구항 1】

하기 일반식 (I) 로 표기되는 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이성질체:



상기의 식에서,

X 는 황원자 또는 산소원자이며;

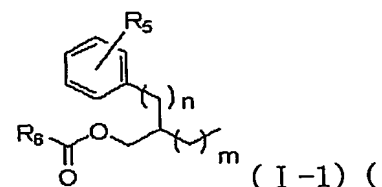
A는 아미노메틸렌기 또는 메틸렌기이며,

B 는 4-*tert*-부틸벤질, 3,4-디메틸페닐프로필, 올레일기 또는

식 중 m은 0 또는 1, n은 1 또는 2)이고,

R<sub>1</sub>은 할로젠으로 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 5의 저급알킬설폰, 아릴설폰 또는 탄소수 1 내지 5의 저급알킬카보닐기이며;

R<sub>2</sub>은 수소원자, 메톡시기 또는 할로젠기이며;



$R_3$ 는 수소원자, 메톡시기 또는 할로젠기이며;

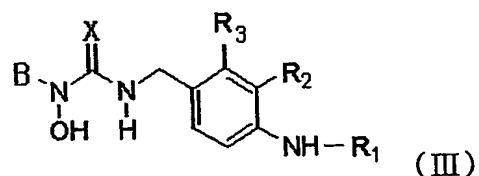
$R_4$ 는 수소원자 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬기이며;

$R_5$ 는 수소원자, 탄소수 1 내지 5의 저급알킬기이며;

$R_6$ 는 탄소수 1 내지 5의 저급알킬기 또는 페닐기이다.

## 【청구항 2】

제 1항에 있어서, A가 아미노메틸렌기인 일반식 (III)으로 표기되는 화합물 또는 그의 이성질체.



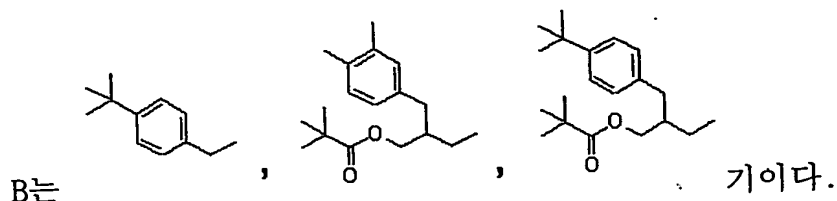
상기의 식에서,

X는 황원자 또는 산소원자이며;

$R_1$ 은 할로젠으로 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 5의 저급알킬설폰, 아릴설폰 또는 탄소수 1 내지 5의 저급알킬카보닐기이며;

$R_2$ 은 수소원자, 메톡시기 또는 할로젠기이며;

$R_3$ 는 수소원자, 메톡시기 또는 할로젠기이며;



### 【청구항 3】

제 2항에 있어서,

N-(4- *tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아,

N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[3-메톡시-4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아,

N-(4- *tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[3-플루오로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아,

N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[3-클로로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아,

N-(4- *tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰닐아미노)-3-니트로벤질]티오우레아,

N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[2-플루오로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아,

N-(4- *tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[2-클로로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아,

N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아,

N-[2-(3,4- 디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[3-메톡시-4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아,

N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[3-플루오로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아,

N-[2-(3,4- 디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[2-플루오로-4-(메틸술폰포닐아미노)벤질]티오우레아,

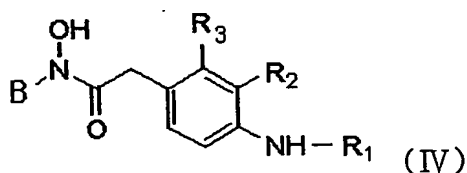
N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[2-클로로-4-(메틸술폰포닐아미노)벤질]티오우레아,

N-[2-(4- *tert*-부틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰포닐아미노)벤질]티오우레아,

N-[2-(4-*tert*-부틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[3-플루오로-4-(메틸술폰포닐아미노)벤질]티오우레아로 구성된 군으로부터 선택된 화합물.

#### 【청구항 4】

제 1항에 있어서, X는 산소원자이고, A는 메틸렌기인 하기 일반식 (IV)로 표기되는 화합물 또는 그의 이성질체.

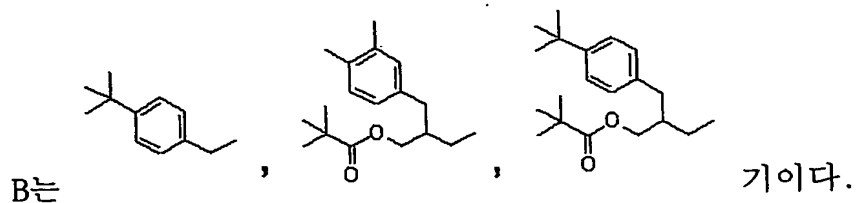


상기의 식에서,

$R_1$ 은 할로젠으로 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 5의 저급알킬설폰, 아릴설폰 또는 탄소수 1 내지 5의 저급알킬카보닐기이며;

$R_2$ 은 수소원자, 메톡시기 또는 할로젠기이며;

$R_3$ 는 수소원자, 메톡시기 또는 할로젠기이며;

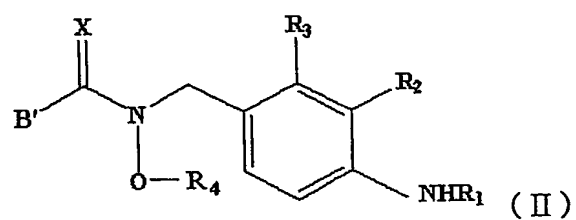


## 【청구항 5】

제 4항에 있어서, N-(4-*tert*-부틸벤질)-N-히드록시-[4-(메틸술폰닐아미노)페닐]아세트아미드인 화합물.

## 【청구항 6】

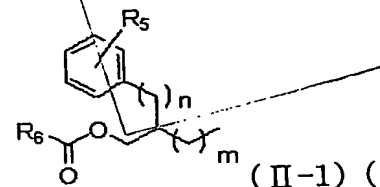
하기 일반식 (II) 로 표기되는 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이성질체:



상기의 식에서,

X 는 황원자 또는 산소원자이며;

B'는 B 또는 B로 치환된 2급 아민기이며,



B 는 4-*tert*-부틸벤질, 3,4-디메틸페닐프로필, 올레일기 또는

식 중  $m$ 은 0 또는 1,  $n$ 은 1 또는 2)이고,

$\text{R}_1$ 은 할로젠으로 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 5의 저급알킬설폰, 아릴설폰 또는 탄소수 1 내지 5의 저급알킬카보닐기이며;

$\text{R}_2$ 은 수소원자, 메톡시기 또는 할로젠기이며;

$\text{R}_3$ 는 수소원자, 메톡시기 또는 할로젠기이며;

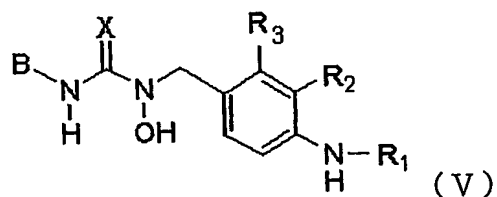
$\text{R}_4$ 는 수소원자 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬기이며;

$\text{R}_5$ 는 수소원자, 탄소수 1 내지 5의 저급알킬기이며;

$\text{R}_6$ 는 탄소수 1 내지 5의 저급알킬기 또는 페닐기이다.

#### 【청구항 7】

제 6항에 있어서, B'는 B로 치환된 2급 아민기인 하기 일반식 (V)으로 표기되는 화합물 또는 그의 이성질체.



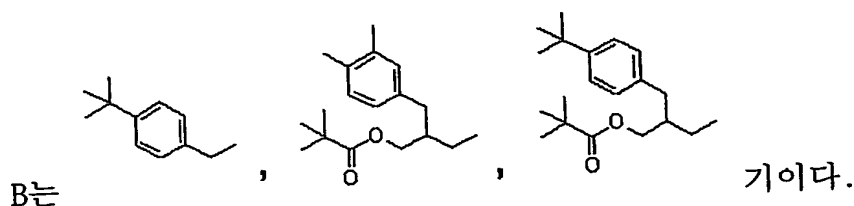
상기의 식에서,

X는 황원자 또는 산소원자이며;

R<sub>1</sub>은 할로젠으로 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 5의 저급알킬설폰, 아릴설폰 또는 탄소수 1 내지 5의 저급알킬카보닐기이며;

R<sub>2</sub>은 수소원자, 메톡시기 또는 할로젠기이며;

R<sub>3</sub>은 수소원자, 메톡시기 또는 할로젠기이며;



#### 【청구항 8】

제 7항에 있어서,

N-(4- *tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아,

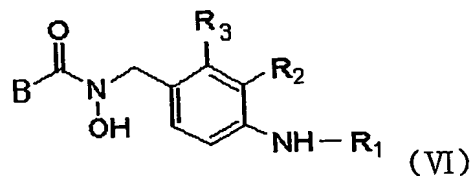
N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아,

N-(4- *tert*-부틸벤질)-N-히드록시-N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질]우레아,

N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N-히드록시-N-[3-플루오로-4-(메틸술폰닐아미노)벤질]티오우레아로 구성된 군으로부터 선택된 화합물.

#### 【청구항 9】

제 6항에 있어서, B'는 B인 하기 일반식 (VI)으로 표기되는 화합물 또는 그의 이성질체.

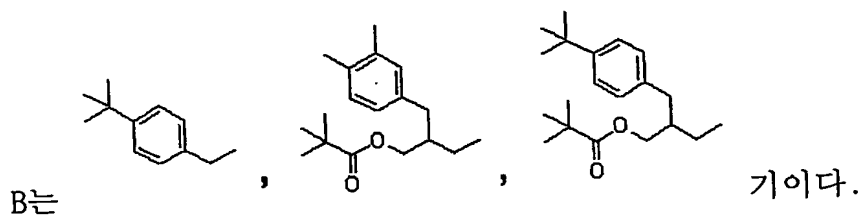


상기의 식에서,

$R_1$ 은 할로젠으로 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 5의 저급알킬설폰, 아릴설폰 또는 탄소수 1 내지 5의 저급알킬카보닐기이며;

$R_2$ 은 수소원자, 메톡시기 또는 할로젠기이며;

$R_3$ 는 수소원자, 메톡시기 또는 할로젠기이며;



#### 【청구항 10】

제 9항에 있어서, N-히드록시-N-[4-(메틸술폰닐아미노)벤질]-2-(4-*tert*-부틸페닐)아세트 아미드인 화합물.



## 【청구항 11】

제 1항의 일반식 (I) 화합물을 유효 활성 성분으로 하고 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 바닐로이드 수용체에 대한 길항 활성을 갖는 약학 조성물.

## 【청구항 12】

제 6항의 일반식 (II) 화합물을 유효 활성 성분으로 하고 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 바닐로이드 수용체에 대한 길항 활성을 갖는 약학 조성물.

## 【청구항 13】

제 11항 또는 제 12항에 있어서, 바닐로이드 수용체의 길항 활성에 의한 통증, 급성 통증, 만성 통증, 신경병적 통증, 수술후 통증, 편두통, 관절통, 신경병증, 신경손상, 당뇨병성 신경병, 신경변성 질환, 신경성 피부질환, 뇌졸중, 방광과민증, 과민성 장증후군, 천식과 만성 폐색성 폐질환 등 호흡기 이상, 피부, 눈, 점막의 자극, 발열, 위-십이지장궤양, 염증성 장 질환 또는 이들 염증성 질환 및 급박성 요실금 질환의 예방 및 치료에 효과적인 약학조성물.

## 【청구항 14】

제 1항 내지 10항 중 어느 한 항의 화합물을 유효성분으로 하고, 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 소염 및 진통의 예방 및 치료용 조성물.

20063414

출력 일자: 2003/10/25

【청구항 15】

제 1항 내지 제 10항 중 어느 한 항의 화합물을 유효성분으로 하고, 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 급박성 요실금 질환의 예방 및 치료용 조성물.

## 【도면】

【도 1】

